

UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1974

N° 199

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PAR

JOSE ORELLANA

NE LE 14 JANVIER 1948 A PERPIGNAN PYRENEES ORIENTALES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 18 MARS 1975

SYNDROME DE CUSHING

PARANEOPLASIQUE

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS

PRESIDENT Mr ANDRE VALLA , PROFESSEUR



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1974

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

par

Mr O R E L L A N A José
né le 14 janvier 1948 à Perpignan

Présentée et soutenue publiquement le

Titre de la thèse :

Syndrôme de Cushing paranéoplasique
à propos de trois observations

Président : Mr André VALLA, Professeur.

Université de Caen

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM EVRARD	Clinique chirurgicale A
FAËRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
MORIN	Sémiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

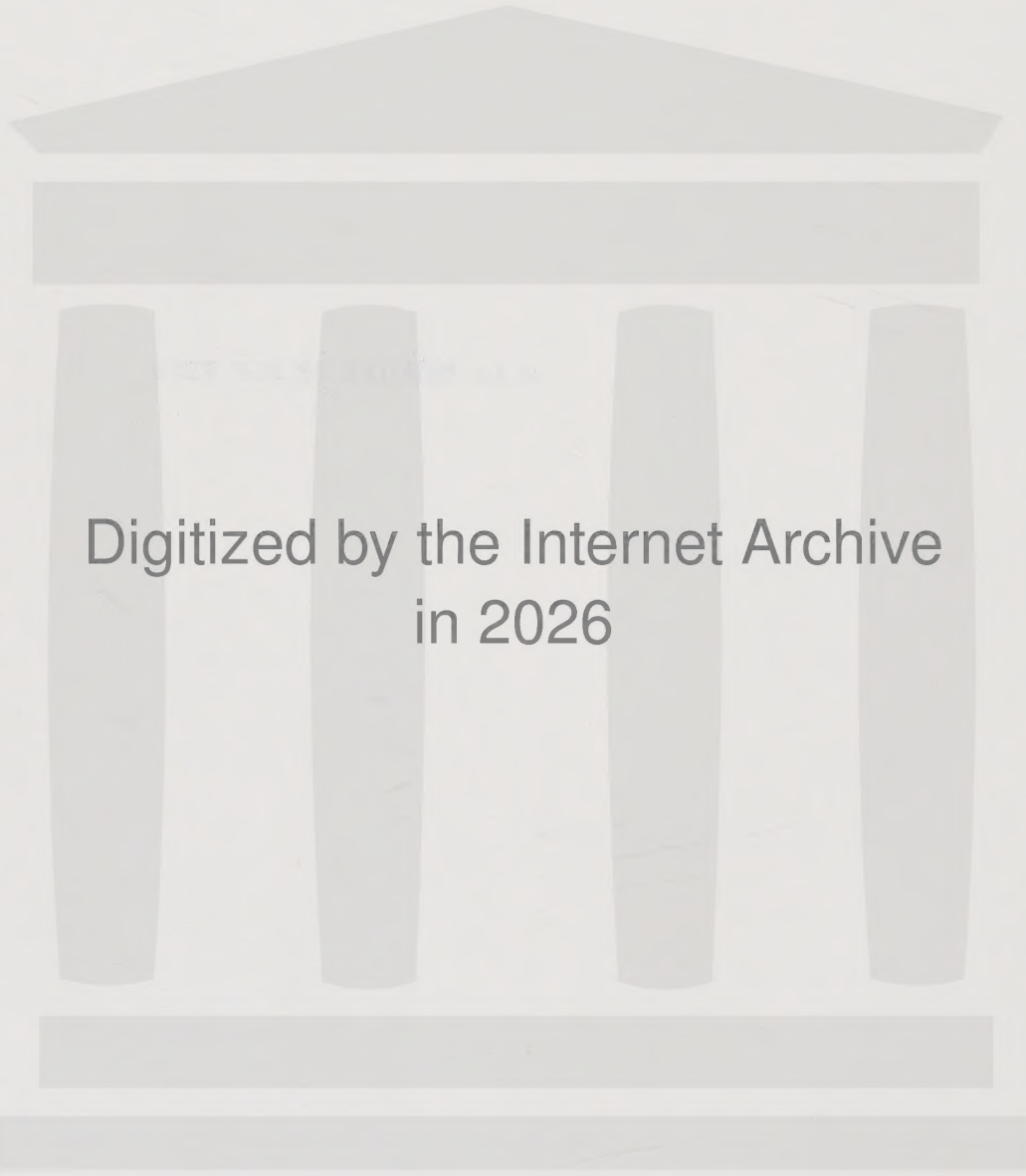
PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENIZIA	Pédiatrie-Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
M ELLE DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
POTIER J.C.	Médecine expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

A LA MEMOIRE DE MON PERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0027

A MA MERE

A MON FRERE

A MON GRAND-PERE

A MES AMIS

A la mémoire de mon aï d'enfance ALI MAMRI

et de sa femme FRANCOISE MAMRI.

A Monsieur le Professeur. André VALLA

Professeur de Médecine générale et thérapeutique

Dont je fus l'élève et qui a bien voulu
accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur L E M E N A G E R

A Monsieur le Professeur D R O S D O W S K Y

A Monsieur le Professeur agrégé M A N D A R D

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma
gratitude pour avoir bien voulu participer au
jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur C I A U D O

Chef du service de Chirurgie à l'hôpital d'Argentan

A Monsieur le Docteur G U I B O U R G

Chef du service de Médecine I à l'hôpital d'Argentan

A Monsieur le Docteur M A U V A I S

Chef du service de Médecine 2 à l'hôpital d'Argentan

Pour l'expérience dont ils m'ont fait bénéficier.

SYNDROME DE CUSHING PARANEOPLASIQUE

à propos de 3 observations

INTRODUCTION

Les syndrômes endocriniens paranéoplasiques se définissent comme des syndrômes cliniques et/ou biologiques que l'on observe au cours de l'évolution d'un cancer et qui reproduisent une séméiologie identique à celle que produirait la sécrétion excessive d'une hormone physiologique. A cette définition il convient d'ajouter que le cancer responsable n'est pas endocrinien et concerne un organe qui n'est pas responsable normalement de l'élaboration de l'hormone incriminée (Bricaire -7-).

Les syndrômes endocriniens paranéoplasiques ont été l'objet d'innombrables travaux au cours de ces dix dernières années. Parmi eux, le syndrome d'hyperfonctionnement surrénalien a été l'un des plus étudiés ; peut-être parce qu'il est l'un des plus fréquents, peut-être aussi en raison de l'intérêt que présente l'étude de la physiopathologie.

Dans ce travail nous présenterons trois observations recueillies dans le service du Professeur Valla au C.H.R. de Caen. Nous ferons état des examens biologiques effectués à Caen dans le service du Professeur Drosdovsky et des examens anatomo-pathologiques faits par le Professeur Mandard.

Pour deux malades une hospitalisation dans le service du Professeur Bricaire a permis de confirmer le diagnostic, de compléter les données et de mettre en route un traitement spécifique.

A propos de ces trois observations, notre travail se fondant sur les données récentes de la littérature, se propose de faire le point sur les principaux aspects cliniques, biologiques, anatomiques, physiologiques et thérapeutiques des syndrômes de Cushing paranéoplasiques.

OBSERVATION N° 1

Mme A..... Clémence est âgée de 67 ans.

I) Elle est hospitalisée une première fois en février 69 dans le service du Docteur Valla au C.H.R. de Caen afin qu'on essaye de préciser l'étiologie d'une phlébite de la jambe droite puis de la jambe gauche qui ont évolué, chez elle, dans la semaine précédente. Cette malade n'a pas d'autre antécédent d'une cholécystectomie en 67 pour lithiase.

a) A l'entrée dans le service, en février 69, on note :

- une asthénie, une anorexie, un amaigrissement des membres contrastant avec une obésité tronculaire.
- des oedèmes des membres inférieurs.
blancs, prenant le godet, sans douleurs à la dorsiflexion du pied et au ballottement du mollet.
- des télengectasies très importantes au niveau du membre inférieur gauche qui est rouge, cyanotique, chaud.
- une dyspnée modérée sans signes objectifs pleuro-pulmonaires.
- par contre on note l'absence d'hypertension artérielle.

b) Les examens paracliniques donnent les résultats suivants :

- absence de glycosurie
- absence d'hyperglycémie
- absence d'hypokaliémie, ionogramme :

Na	132,6 mEq
K	4,61 mEq
Cl	96 mEq

- électrocardiogramme

rythme sinusal

ischémie sous-épicardique antéro-septale

- transit oeso-gastro-duodénal :

il existe un certain enraidissement de la région pré-pylorique dont la signification pathologique n'est pas certaine.

Au décours de ces examens on écarte l'hypothèse d'un épithélioma profond et l'on attribue les phlébites à une insuffisance cardiaque avec arythmie complète. La malade quitte le service soumise à un traitement par anticoagulant et tonicardiaque.

II) Peu de temps après la sortie de l'hôpital, il apparaît une aphasie puis une apraxie avec paralysie faciale.

III) Mme A... Clémence est hospitalisée une deuxième fois dans le même service, le 12 mai 69, pour bilan digestif à la suite de la découverte d'un ganglion sus claviculaire gauche.

a) depuis sa sortie du CHR de Caen la malade a perdu 20 kg. Elle se plaint d'anorexie, de pesanteur post-prandiale et d'une asthénie intense.

b) l'examen clinique révèle :

- une pigmentation cutanée qui semble plus intense que lors de son hospitalisation précédente ; la peau a une teinte brun foncée, hétérogène, prédominant sur les parties découvertes, aux plis cutanés, aux mamelons et au niveau des cicatrices. Il n'y a pas de taches buccales.
- des oedèmes des membres inférieurs
bilatéraux, symétriques
rouges, cyaniques, fermes, non douloureux, ne prenant pas de godet.
- un examen pulmonaire normal
- une tension artérielle à 12/10
- une hépatomégalie perçue en inspiration profonde, dure à bord antérieur moussé.
- une hémiparésie faciale gauche, une disuète sysarthrie mais il n'y a pas de déficit moteur au niveau des membres et les réflexes ostéo-tendineux et cutanés sont normaux.

Devant un tel tableau on discute :

- un épithélioma profond mais sans arguments orientant vers une localisation précise.
- une maladie d'Addison bien qu'on n'ai pas la notion d'une tuberculose ancienne.

c) Les examens paracliniques vont donner les résultats suivants .

- numération et formule sanguine

globules rouges	3 700 000
hématocrite	34,5
Hémoglobine	10,5
valeur globulaire	1,05

- ionogramme

protides totaux	60 gr
Na	128,2 mEq
K	5 mEq
Cl	100 mEq

- glycémie 0,91

- bilirubinémie

conjuguée	néant
libre	10,2 mEq
totale	10,2 mEq

- cholestérol

total 2,50 gr

estérifié 2,06 Rapport $\frac{\text{Chol Est}}{\text{Chol tot}} = 0,82$

-transaminases S G P T 7 unités internationales

- phosphatases alcalines 9 unités internationales

- électrophorèse

protides	63,5 gr
albumine	44 %
globuline alpha I	4 %
globuline alpha 2	9 %
globuline beta	16 %
globuline gamma	27 %
rapport A/G/	0,78

- fer sérique 0,72 mgr

- hématies minutes 21 000

- leucocytes minutes 10 500

- phosphorémie 25,5 mgr

- calcémie 94 mgr

- dosage des stéroïdes urinaires

volume urinaire	500 cm3
créatinine	1,27 gr/24h
I7 ceto	2,35 mgr/24h
I7 OH	2,9 mgr/24h

- test de Thorn à l'A.C.T.H.

volume urinaire	300 cm3
créatinine	0,40 gr/24h
résultats après excitation	
I7 ceto	4,1 mgr
I7 OH	12 mgr

- épreuve au synacthène

7h30 cortisol plasmatique 57 Ugr/100 ml

8h cortisol plasmatique 70,5 Ugr/100 ml

Le chiffre de base est très élevé évoquant :

soit un état fébrile

soit un syndrome paranéoplasique

Le dosage après synacthène à moins de valeur dans la mesure ou l'on se trouve entre 7h30 et 8h sur la portion ascendante de la courbe de cortisol.

- les gonadostimulines (F.S.H.) sont inférieures à 5 unités souris. (normal 5 à 25 unités souris -Laboratoire Danjou-Rousselot)

- électrocardiogramme

rythme sinusal

pas de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire

- examen ophtalmologique normal

- scintigraphie splénique normale

- radiographie du rachis normale

- radiographie pulmonaire normale.

IV) Malgré le traitement symptomatique entrepris (réanimation par voie veineuse et antibiothérapie) l'état de la malade s'aggrave régulièrement. Elle décède le 26/5/74 dans un tableau de cachexie et de prostration.

V) Autopsie :

L'examen anatomique post-mortem montre l'existence de nodules multiples au niveau du foie. Macroscopiquement le pancréas semble normal. Il en est de même des surrénales qui sont prélevées pour examen microscopique.

L'examen microscopique va préciser l'existence :

- au niveau du foie :

de nombreux foyers néoplasiques. L'épithélioma est cylindrique, constitué par des cellules à noyaux peu chargés en chromatine, à prostoplasme bien limité.

- au niveau des surrénales :

métastases surrénaliennes du même épithélioma

L'aspect histologique évoque soit un cholangiome, soit un épithélioma des voies biliaires extra-hépatiques mais l'hypothèse d'un épithélioma pancréatique ne peut être écarté.

VI) En résumé :

Cette observation concerne une femme âgée de 69 ans dont la symptomatologie clinique a été dominée par un amaigrissement et une asthénie progressivement croissante ayant aboutit, en 6 mois, au décès dans la prostration et la cachexie.

Le diagnostic clinique de syndrome d'hypercorticisme paranéoplasique n'a pas été évoqué cliniquement. Il existait pourtant une asthénie, une fonte musculaire considérable et une pigmentation, arguments caractéristiques, qui ont orienté un moment vers une insuffisance surrénale.

Le diagnostic biologique évoque devant le taux de base très élevé du cortisol plasmatique a été confirmé par l'autopsie qui a révélé l'existence d'un cholangiome ou d'un épithélioma pancréatique métastasé aux surrénales.

OBSERVATION N° 2

Mme P..... Madeleine est âgée de 72 ans.

I) Elle est hospitalisée en mars 74 dans le service du Professeur Lacroix, au C.H.R. de Caen, pour une fracture du col du fémur gauche, secondaire à un traumatisme minime.

a) on découvre lors de son hospitalisation une hypokaliémie que l'aspect de la malade, argument évocateur, fait rapporter à un hypercorticisme.

b) l'examen clinique objective en effet :

- une asthénie
- des dérobements des jambes
- un certain degré d'amaigrissement des membres inférieurs
- un trouble de la répartition des graisses :
obésité faciale et tronculaire
- un hirsutisme
- une hypertension artérielle (I9/I0) qui semble plus ancienne
- une pollakiurie depuis un certain temps, réveillant la malade plusieurs fois dans la nuit.

La fracture est traitée par une prothèse de Judet, les suites opératoires sont simples.

c) devant ce tableau clinique des examens biologiques sont demandés. Ils révèlent les résultats suivants :

Le 1er avril 1974

créatinine	0,50 gr/24h
I7 OH	6,5 mgr/24h
I7 Ceto	18 mgr/24h

Le 2 avril 1974

créatinine	0,60 gr/24h
I7 OH	12 mgr/24h
I7 Ceto	12,5 mgr/24h

II) Le 10 avril, la malade est transférée dans le service du Professeur Bricaire à l'hôpital Cochin.

a) A l'arrivée dans le service on constate :

- une asthénie très importante
- une amyotrophie majeure des membres inférieurs
- une érythrose faciale marquée
- peut-être un certain degré de mélanodermie au niveau des mains, une peau fine et une mycose inguinale.
- une alopécie
- une répartition facio-tronculaire des graisses, typique d'un Cushing
- une hypertension artérielle 20/10
- l'existence d'un diabète avec glycosurie modérée
- une voix scandée et un tremblement des membres supérieurs liés à un syndrome cérébelleux.

b) Les examens biologiques et complémentaires, en vue de la confirmation de l'hypercorticisme ont montré :

- une glycémie : à jeun à 1,80 gr
post-prandiale à 3,50 gr
- une hypokaliémie sévère et constante entre 2 et 3 Meq/l
- une hypersecrétion surrénalienne

I7 ceto urinaire	20,8 mgr/24h
I7 OH urinaire	13,7 mgr/24h
cortisol urinaire libre	550 mcgr
cortisol sanguin	23 mcgr/l à 8h 33 mcgr/l à 16h

Le taux de tétrahydroaldostérone est normal.

- dosage de l'ACTH : taux très élevé à 1840 picogramme/ml évoquant un syndrome paranéoplasique.

c) le diagnostic d'hypercorticisme ainsi établi, un traitement d'urgence (Kaléorid, aldactone) est entrepris et c'est seulement quand l'état général de la malade s'est amélioré que les investigations à la recherche du néoplasme primitif sont entreprises.

- le rétropneumopéritoine montre une hyperplasie diffuse des surrénales
- la présence d'une image thoracique paramédiastinale droite suggère la possibilité d'un cancer du poumon, mais les toмоgraphies, la fibroscopie bronchique et la recherche de cellules néoplasiques dans les crachats n'en apporte pas la preuve.

- la recherche systématique d'une néoplasie pancréatique s'avère négative : amylasémie normale, lipasémie normale, scintigraphie normale.
- l'examen clinique et scintigraphique de la thyroïde sont normaux.
- le transit oeso-gastro-duodénal ne montre aucune anomalie.
- d'autres examens complémentaires sont effectués :
 - des bilans phospho-calciques, rénal et ophtalmologique sont normaux.
 - la recherche systématique d'une tuberculose pulmonaire et rénale est négative.
 - les radiographies du crâne et de la Selle Turcique sont normales.

III) A partir du 19/4/74 la malade est soumise à un traitement à base d'OP'DDD à raison de 10 gr/24h auquel on ajoute à compter de fin mai 30 mgr d'hydrocortisone. Sous l'action de ce traitement on constate une amélioration progressive mais constante aussi bien clinique que biologique. La glycémie, l'hypokaliémie, le dosage biologique des stéroïdes urinaires montrent un retour aux valeurs normales.

Le dernier dosage des stéroïdes indique :

I7 Ceto 6,1 mgr/24h

I7 OH 5,4 mgr/24h

La glycémie est à 0,85 gr/l

K 3,8 mEq

La malade quitte le service du Professeur Bricaire le 3/7/74 avec le traitement suivant :

OP'DDD 20 gélules par jour

Aldactone 2 comprimés par jour

Kalium

Hydrocortisone 30 mgr par jour

IV) En résumé :

Chez une malade âgée de 72 ans, découverte d'un hypercorticisme devant les signes suivants : fracture spontanée, asthénie moyenne, amyotrophie importante des membres inférieurs, l'hypokaliémie. Le diagnostic est confirmé par les examens biologiques, l'élévation importante de l'ACTH plasmatique évoque un hypercorticisme paranéoplasique mais on ne retrouve pas d'épithélioma primitif.

On note le remarquable succès de l'OP'DDD sur le syndrome biologique.

OBSERVATION N° 3

Mme J..... Louise est âgée de 59 ans.

I)

a) Elle est adressée dans le service du Docteur Valla, le 19/2/74 pour asthénie croissante, des dérobements des jambes brutaux entraînant la chute et une douleur lombaire à irradiation sciatique bilatérale contraignant bientôt la malade à s'aliter.

A l'entrée de la malade dans le service on note :

- une érythro-cyanose faciale
- une bouffissure du visage
- une déformation de la nuque en "Buffalo-neck"
- une peau infiltrée avec oedème du dos des mains
- des vergétures sur l'abdomen
- une mélanodermie discrète
- une obésité abdominale sans masse perceptible
- une hypertrichose de la lèvre supérieure et du menton
- une alopécie avec golfes temporaux prononcés
- il existe une amyotrophie au niveau des membres supérieurs et inférieurs d'aspect myopathique.
On retrouve un signe de Lasègue à droite, mais il n'y a pas d'abolition des reflexes.
- la tension artérielle est à 20/11, le coeur est normal
- on note enfin une dyspnée d'effort et un hypocratisme digital.

Le diagnostic d'hypercorticisme est évoqué devant un tel tableau.

b) Il est confirmé par les résultats des examens biologiques :

- glycémie à 2,40 gr avec une glycosurie à 2,30 gr/24h
- ionogramme sanguin :

protéines totales	71 gr
Na	140 mEq
K	2,1 mEq
Cl	103 mEq
- réserve alcaline	43 mEq

- numération et formule sanguine

globules rouges	4 800 000
globules blancs	II 200 dont 92% de Neutro
lymphocytes	8 %
hématocrite	49
hémoglobine	15,5

- cycle glycémique

0,96

le 22/2/74 cycle glycémique 4,10 gr
5,30 gr

- dosage des stéroïdes

le 23/2/74 le dosage des stéroïdes urinaires

créatinine	0,50 gr
I7 ceto	36 mgr/24h
I7 OH	coloration parasite
	car la malade est sous anti-
	biotiques

le 4/3/74 le dosage des stéroïdes urinaires

créatinine	0,25 gr
I7 ceto	23,5 mgr/24h
I7 OH	17,8 mgr/24h

le 4/3/74 dosage du cortisol plasmatique

102 Ugr/100 ml cortisol de base
85 Ugr/100 ml après freinage par la dexaméthasone.

- sur la radiographie du crâne, on note que la selle turcique est légèrement ballonnée, qu'il existe une déminéralisation des clinoides postérieures et de la lame quadrilatère et que la paroi postérieure de la selle est mal visible mais régulière.
- les radiographies de l'ensemble du squelette révèlent l'existence d'une ostéoporose diffuse ainsi qu'un important tassement du corps vertébral de L5 et à un moindre degré des corps de D12 et L1.

c) L'ensemble des signes cliniques, et la franche élévation du taux des stéroïdes urinaires, du taux du cortisol plasmatique permet de conclure au diagnostic de syndrome de Cushing. Dès l'admission de la malade un traitement symptomatique a été institué par chlorure de potassium, Aldactone et antidiabétiques oraux. Mais l'étiologie exacte de cet hypercorticisme échappe et l'on décide de muter la malade dans un service spécialisé.

II)

La malade est hospitalisée le 20/3/74 dans le service du Professeur Bricaire à l'Hôpital Cochin à Paris.

- a) Les constatations cliniques sont identiques à celles qui ont été faites à Caen un mois plus tôt.
- b) Les examens biologiques confirment ou complètent ceux qui ont été déjà faits

- Potassium à 1,7 mEq par litre

- Stéroïdes urinaires :

- I7 OH 25,5 mgr/24h

- I7 ceto 23,3 mgr/24h

On note que les composés S et tétra S urinaires sont à 2 mgr/24h c'est-à-dire à la limite supérieure de la normale.

- cortisol urinaire libre 300 mcgr

- A.C.T.H. plasmatique : 960 picogramme par Ml

- discrète anémie.

- c) au total devant un tel tableau le diagnostic d'hypercorticisme paranéoplasique est évoqué, mais la recherche d'une étiologie est entravée par le mauvais état général de la malade.

Sur la foi des données de l'examen clinique on écarte l'hypothèse d'un cancer du foie, du rein, des ovaires. Sur les données des examens radiologiques du thorax et celles de la fibroscopie bronchique, on élimine l'hypothèse d'un cancer du poumon.

III) Dans le service du Professeur Bricaire, l'évolution va être dominée par la survenue itérative d'infection pulmonaire attribuée d'abord à des germes banaux, puis à une surinfection à Candida, puis à une tuberculose Miliaire.

A partir du 26 mai 74, la malade est soumise à un traitement complexe :

- antituberculeux : Rifamycine 500 mgr

- Streptomycine I gr

- Rimifon 600 mgr

- anticoagulant : Héparinate de calcium 0,2 ml 2 fois par jour

- Hormonal : OP'DDD 10 gr par jour

- Hydrocortisone 35 mgr

Malgré ce traitement l'état ne cesse de s'aggraver. Au début de juin, il apparaît une image ostéo-condensante de la tête humérale gauche témoignant d'une métastase. Une opacité dense du sommet pulmonaire gauche gait, à la même époque, suspecter l'existence d'un cancer à ce niveau.

Le 5/6/74 la malade est transférée au CHR de Caen. Malgré la poursuite sans défaillance du même traitement, elle y décèdera le 28/6/74 dans un tableau d'insuffisance rénale :

Urée 2,40 gr

Glycémie 1,95 mgr

Ionogramme :

protéines totales	64 gr
Na	130 mEq
K	8,6 mEq
Cl	120 mEq

IV) L'autopsie faite par le Professeur agrégé Mandard a permis les constatations suivantes :

a) Etude macroscopique :

- hyperplasie modérée des surrénales
- absence d'adénome hypophysaire
- tumeur maligne du sommet du poumon gauche
- granulie tuberculeuse de localisation surrénalienne, rénale et pulmonaire bilatérales
- pancréatite aigue parcellaire avec cytotéatose et nécrose
- thrombose de l'artère sous clavière gauche à son origine.

b) Etude microscopique :

- poumon : épithélioma anaplasique du poumon gauche au niveau du lobe supérieur, présumé à petites cellules sombres. Il s'agit d'une prolifération monoforme à larges travées et à alvéoles pleines, de petites cellules basophiles, à noyaux ovoïdes très foncés.
- surrénales : granulie aigue généralisée en voie d'involution fibreuse. Tuberculome de la surrénale droite. Le cortège surrénalien

présente une hyperplasie modérée au dépend de la fasciculée avec par place la présence de cellules surrénaliennes avec des anomalies nucléaires et hyperchromatisme.

- Pancréas : pancréatite aigue nécrotique parcellaire multi-focale
- Foie : stéatose diffuse du foie
- Muscles striés : atrophie non systématisée, généralisée du muscle strié à prédominance proximale compatible avec une amyotrophie d'hypercorticisme (muscles atteints : couturier droit et gauche, jambier droit et gauche).
- Squelette : métastases ostéolytiques osseuses vertébrales. Ostéoporose marquée.

V) En résumé :

Chez une femme âgée de 59 ans, découverte d'un hypercorticisme devant des signes cliniques caractéristiques : morphologie générale de la malade, amyotrophie majeure, diabète, ostéoporose entraînant une fracture, tassement d'une vertèbre lombaire.

Les examens biologiques confirment le diagnostic facilement et le taux considérable d'ACTH plasmatique permet de conclure à un hypercorticisme paranéoplasique.

Un traitement par l'OP'DDD ne peut enrayer l'évolution fatale. L'autopsie permet de découvrir le cancer du poumon à petites cellules cliniquement soupçonné.

ETIOLOGIE

Les étiologies du syndrome de Cushing paranéoplasique sont très diverses comme le montre le tableau publié par Luton (38) qui regroupe 166 observations.

- Cancer broncho-pulmonaire	
à petites cellules	66
adénome carcinoïde	9
carcinome épidermoïde	1
- Thymomes malins	27
- Pancréas	17
- Tube digestif	8
- Thyroïde	
carcinome anaplasique	6
cancer médullaire	2
- Foie	3
- Ovaire	4
- Prostate	3
- Autres	23

Parmi ces autres cancers, Bricaire (25) les précise comme suit :

- Hypernéphrome	3
- Cancer du testicule	2
- Cancer du sein	1
- Cancer du col utérin	1
- Cancer de la trachée	1
- Sympathoblastome	1
- Myoblastome	1
- Tumeur mixte de la parotide	1
- Tumeurs du système nerveux central	4
(crâniopharingiome 2, astrocytome cérébelleux 1, méningiome de la moëlle cervicale 1).	

Bricaire (25) précise que ces tumeurs du système nerveux central ont pu agir directement, en créant des troubles de hydraulique cérébrale, sur les centres hypothalamiques présidant à la sécrétion d'ACTH.

On note un hypercorticisme surrénalien secondaire à un rétroculosarcome (Moretti 49), seul cas rencontré dans la littérature.

Nos trois observations personnelles ont permis les constatations suivantes :

- Dans l'observation n° 1

L'hypercorticisme paranéoplasique était induit très probablement par un néoplasme dont l'origine n'a pu être établi avec certitude mais dont l'histologie était compatible soit avec un néoplasme des voies biliaires extra-hépatiques soit avec un épithélioma pancréatique.

- Dans l'observation n° 2

Le diagnostic d'hypercorticisme paranéoplasique a été confirmé par le taux considérablement élevé de l'ACTH plasmatique mais la tumeur causale n'a pas été découverte.

- Dans l'observation n° 3

L'hypercorticisme paranéoplasique était induit par un épithélioma anaplasique du poumon gauche présumé à petites cellules sombres.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS CAUSALES

1) Le cancer broncho-pulmonaire :

Le cancer broncho-pulmonaire est la cause principale des hypercorticismes paranéoplasiques (40%).

Il s'agit habituellement d'un cancer bronchique indifférencié en "grain d'avoine" tel que l'a observé Brown pour la première fois en 1928. Vidal (56) précise que les syndrômes paranéoplasiques constituent la particularité essentielle du cancer bronchique à petites cellules mais qu'ils ne sont pas l'apanage de ce type de cancer. Les statistiques publiées par Raymond, Chrétien et Leprat, montrent que sur 168 syndrômes endocriniens paranéoplasiques 138 correspondent à des cancers "anaplasiques".

Le développement des cancers bronchiques à petites cellules se fait à partir des cellules souches, basales, de la muqueuse bronchique.

L'activité endocrinienne de ces cancers est liée au fait que dans les muqueuses normales (Bensch et Coll), les cellules de la couche basale ont dans leur cytoplasme des granulations de type neurosecrétoire (des granulations analogues sont normalement présentées dans les cellules médullo-surrénale et dans les cellules alpha insulaire du pancréas). Elles ont été retrouvées dans les carcinomes bronchiques (Bouteiller et Coll). D'autres travaux ont rapporté la constatation de grain de sécrétion dans des tumeurs assez diverses (neuroblastome, phéochromocytomes, insulomes pancréatiques et cancer médullaire du corps thyroïde).

Les organes qui produisent de telles tumeurs, contiennent des cellules appartenant au système des cellules claires de Freyrter encore nommé système endocrinien diffus périphérique ou système A.P.U.D. de Pearce (1969). Ce système est composé de cellules disséminées dans l'organisme, dans des territoires variés, chacun d'eux correspondant à une activité sécrétoire spécifique (calcitonine des cellules C de la thyroïde, sérotonine des cellules entérochromaffines de l'intestin, gastrine de la muqueuse antrale...).

Ces cellules sont claires, elles contiennent toutes des granulations sécrétoires ayant des affinités pour les sels d'argent ou réduisant ces sels, captent les précurseurs aminés (Dopa et 5 hydroxytryptophane), possèdent une amino-acide de carboxylase (d'où le nom de système A.P.U.D. : amine and amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Ces propriétés identiques pourraient s'expliquer par une origine commune à partir des crêtes neurales (Pearce 1969-Pages).

En conclusion :

On peut à l'aide de ces travaux concevoir que des cellules ayant des activités sécrétoires et situées dans des organes très divers, et issues d'un même système, peuvent aboutir à des sécrétions à la fois diverses et communes à plusieurs tumeurs, quel que soit l'organe originel. On peut s'expliquer ainsi le potentiel endocrine de ces tumeurs bronchiques et surtout leur parenté cellulaire et sécrétoire avec d'autres tumeurs apparemment très différentes.

2) Le thymome malin :

La deuxième cause du syndrome de Cushing paranéoplasique est le thymome malin (20%).

Dans l'observation qu'il a publié à propos de l'histologie des tumeurs thymiques, Albeaux-Fernet (1) a montré qu'elles étaient dûes à une prolifération cellulaire uniforme sans participation du tissu lymphoïde.

Bricaire (25) signale, quant à lui, que dans tous les thymomes on trouve un cancer à petites cellules épithéliales sans participation du tissu lymphoïde.

3) Le cancer du pancréas :

Le cancer du pancréas est la troisième cause des hypercorticismes paranéoplasiques (10 à 15%).

Bricaire (25) constate que le cancer du pancréas présente les caractères histologiques des adéno-carcinomes langerhansiens dans 5 cas sur 12. Derot (22) indique que le type histologique du cancer du pancréas n'est pas toujours nettement défini ; parfois il s'agit d'un cancer développé à partir des cellules acineuses mais bien plus souvent la tumeur est définie comme insulaire ou langerhansienne. C'est pourquoi l'on parle de "nésidoblastome malin avec différenciation langerhansienne" ou bien "d'infiltration carcinomateuse reproduisant essentiellement la morphologie des ilots, mais aussi celle des acinis". (Bricaire 12). Quand il s'agit des cellules langerhansiennes leurs affinités tinctoriales ne sont pas toujours précisées. Elles sont parfois celles des cellules alpha ; le plus souvent aucune granulation spécifique n'est détectée par les colorations spéciales (Hallwright 1964).

Très exceptionnellement il a pu s'agir de tumeurs insulino-sécrétantes qui se caractérisaient par des accidents hypo-glycémiques sévères (Bricaire 12).

En conclusion : qu'il siége au niveau du poumon, du thymus ou du pancréas, les cancers responsables d'un syndrome d'hypercorticisme ont quelques caractères anatomiques communs:

- en général ce sont des cancers anaplasiques à petites cellules.
- leur structure histologique est voisine de celle des structures endocrines normales : cellules chargées de granulations, sécrétrices, réseau capillaire dense.

AGE ET SEXE

Les observations de Caen sont conformes aux publications mondiales en ce qui concerne la prédominance dans le sexe féminin, mais l'âge des trois patientes, 57 ans dans la première observation, 72 ans dans la seconde et 59 ans dans la troisième, ne correspond pas à l'âge habituel où sont reconnus les syndrômes d'hypercorticismes paranéoplasiques qui se manifestent généralement chez des femmes de 45 ans.

Bricaire (25) situe l'âge moyen entre 40 et 50 ans. Il affirme que pour un cancer du pancréas ayant induit un hypercorticisme paranéoplasique, l'âge se situe entre 30 et 39 ans pour 4 cas sur 11, entre 25 et 29 ans pour 2 cas, puis pour les 5 autres cas il dépasse 40 ans dont 3 supérieurs à 50 ans. Par contre si l'on considère le cancer bronchique à petites cellules, la tranche d'âge est plus élevée. Elle se situe entre 40 et 59 ans dans 18 cas sur 31 (25).

Cette statistique permet de constater que les malades atteints de cancer du pancréas avec hypercorticisme sont d'âge relativement peu élevé si on le compare à l'âge habituel de survenue de ce cancer. Cette constatation est également valable pour les sujets atteints de tumeurs bronchiques.

Derot (22) dans l'étude faite sur le cancer pancréatique compliqué d'hypercorticisme souligne la survenue parfois très précoce de ce type de cancer, 28 ans voire même 15 ans dans un cas décrit par Sayle.

Vidal, (56) constate que le cancer bronchique à petites cellules atteint des sujets plus jeunes que les autres types de cancer bronchique (en moyenne 30 ans) et que l'influence du tabac serait moins souvent incriminé que dans les autres types de carcinome bronchique.

Derot (22) note que le cancer du pancréas frappe plus fréquemment les femmes, et dans les 11 cas d'hypercorticisme par cancer du pancréas que publie Bricaire (25), 9 femmes sont atteintes alors que selon les données classiques de cancérologie ce type de cancer domine chez l'homme.

Dans le cas de cancer bronchique à petites cellules, Bricaire (25) signale que sur 31 cas, 12 sont des femmes et 19 des hommes. Brun (14) cite une proportion de 30% de femmes dans les cas de cancer bronchique avec hypercorticisme alors que dans ce type de cancer 83% des cas sont des hommes. Cette statistique est confirmée par les travaux de Vidal (56).

En conclusion : on peut dire :

- que l'âge moyen des malades atteints d'un hypercorticisme paranéoplasique, se situe entre 30 et 40 ans et que le cancer avec hypercorticisme apparaît à un âge moins avancé que dans les autres types de cancer.

- et d'autre part que le pourcentage de femmes que l'on rencontre dans les trois principales étiologies des hypercorticismes paranéoplasiques est beaucoup plus élevé que ne le voudraient les données de cancérologie.

Tableau n° I résumant nos trois observations.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
SEXE ET AGE	: féminin 67 ans	: féminin 72 ans	: féminin 59 ans
SIGNE REVELATEUR	: phlébite	: manifestations : morphologiques	: manifestations : morphologiques
- <u>Morphologie</u>	:	:	:
asthénie	: ++	: ++	: +++
obésité facio-troncu- laire	: + : tronculaire	: ++	: +++
Buffalo-neck	:	:	: ++
étythrose faciale	:	: +++	: +++
vergétures	:	:	: + abdominales
atrophie cutanée	: o	: o	: o
fragilité vasculaire	:	:	: taches purpuri- ques
- <u>Signes d'hyperandrogénie</u>	:	:	:
acné	: o	: o	: o
séborrhée	: o	: o	: o
alopécie	:	: ++	: ++
hypertrichose	:	:	: ++
hirsutisme	:	: +	:
signe de virilisme chez la femme	: o	: o	: o
- <u>Signes musculaires</u>	:	:	:
pseudo-myasthénie	:	:	: ++
amyotrophie	:	: +++ des membres inférieurs	: +++ des membres inf.
- <u>Ostéoporose</u>	:	:	: +++ géné- ralisée métastases
- <u>Troubles génitaux</u> règle	:	: ménopause avant 50 ans	:
- <u>H.T.A.</u>	: I2/I0	: 20/I0	: 20/I0
- <u>Troubles psychiques</u>	: o	: o	: o
- <u>Mélanodermie</u>	: ++	: + des mains	: + modérée
Cancer original	:	:	:
siège	: digestif	: non retrouvé	: poumons
histologie	: voies biliaires ou pancréas	:	: épithélioma du poumon gauche à pe- tites cellules

SIGNES CLINIQUES

1) Conditions générales des diagnostics.

Faire le diagnostic d'hypercorticisme c'est porter deux diagnostics : celui d'hypercorticisme et celui de la tumeur primitive.

Bricaire (25) constate que dans bon nombre de cas les deux syndrômes tumoral et endocrinien sont réunis lors du 1er examen clinique.

Mais plus souvent encore le syndrôme endocrinien apparaît isolé (Bricaire 15). Les statistiques de Brun (14) montrent que sur 93 cas décrits, 63 cas présentent un hypercorticisme clinique, et biologique et 26 cas présentent uniquement la forme biologique pure de l'hypercorticisme. Brun (14) signale que pour 21 malades sur 47 le syndrôme de Cushing a été révélateur du cancer bronchique causal. On note d'autre part que la latence entre la découverte du syndrôme d'hypercorticisme et la mise en évidence de la tumeur est assez variable suivant l'étiologie, assez courte lors d'un cancer bronchique, plus longue pour les tumeurs thymiques (Bricaire 25).

Il existe de nombreux cas où seule l'autopsie permet de reconnaître le foyer néoplasique primitif chez un malade décédé d'un syndrôme de Cushing (observation n° 3).

Parfois le syndrôme tumoral précède les manifestations d'hypercorticisme (20% des cas selon Bricaire (25)). La réaction endocrinienne apparaît alors après quelques mois d'évolution soit au cours d'une évolution chronique, soit le plus souvent à la phase terminale.

Tout ce qui précède laisse entendre que devant tout syndrôme de Cushing il faut rechercher systématiquement une tumeur maligne située en dehors de l'axe hypophyso-surrénalien.

2) Les signes d'hypercorticismes.

Ils sont variables d'un sujet à l'autre et ceci pour un cancer primitif de même localisation. Tillet, dans sa thèse sur les syndrômes endocriniens paranéoplasiques, fait remarquer : "qu'à côté de la constante des caractères principaux cliniques ou biologiques des différents syndrômes, il existe une variation dans l'expression de leurs caractères secondaires".

Derot (22) note l'absence de certains symptômes. Linquette et Leprat corroborent les constatations de Derot. Ils affirment que les signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Cushing ne sont observés que dans 2/3 des cas. Ross constate 8 fois sur 10 un tableau clinique incomplet. Luton (38) indique que sur cinq observations le tableau clinique s'est complété en l'espace de six mois.

Les signes cliniques dominants tels qu'ils apparaissent dans les observations recueillies par Bricaire (25), Brun (14), Derot (22), Perault (50) et dans les 3 autres sont les suivants :

- obésité facio-tronculaire qui apparaît toutefois peu importante à certains auteurs.
- Buffalo-neck
- Troubles psychiques souvent à type de syndrome dépressif mais pouvant être parfois remplacés par des bouffées délirantes et maniaques. Ils peuvent être, au moins pour une partie, imputés à l'alcalose.
- Aménorrhée secondaire chez les femmes avant la ménopause.
- Hypertension artérielle mais qui selon Derot fait défaut.
- Diabète le plus souvent précoce et sévère s'accompagnant souvent souvent d'une cétose (Derot 22). Le coma diabétique pouvant être dans certains cas révélateur. (Lamotte).
- Mélanodermie souvent présente mais d'intensité variable.
- Atteinte musculaire qui est le signe majeur dominant le tableau clinique. L'amyotrophie est souvent intense portant essentiellement sur la racine des membres. Elle a les mêmes caractères cliniques, électriques et histologiques que la myopathie des corticoïdes. Elle s'accompagne d'une asthénie musculaire confinant souvent à un état pseudo-paralytique voire pseudo-myasthénique qui est surtout la conséquence d'une hypokaliémie profonde.

D'autres signes existent dans le tableau mais dont la fréquence est très variable.

- douleurs osseuses dues soit aux métastases
soit à l'ostéoporose.
- oedèmes des membres inférieurs liés d'une part à une fragilité vasculaire et d'autre part à une hypoprotéinémie et à une hypoalbuminémie.
- les ~~ver~~gétures, le faciès érythrosique... variables dans leur intensité et leur existence.

- On note l'absence habituelle de signes d'hyperandrogénie.

Bricaire (25) constate que le tableau clinique apparaît d'autant plus complet que le sujet est jeune et que la nature de la tumeur permet une évolution prolongée.

L'association aux signes d'hypercorticismes d'autres signes endocriniens tels que la mélanodermie (9 cas), le syndrome carcinoïde clinique et/ou biologique (5 cas), le syndrome de Schwartz-Bartter (1 cas) est presque pathognomonique d'un syndrome paranéoplasique (Brun 14). Mais de tels syndromes d'hyperfonctionnement endocriniens complexes sont exceptionnels.

3) Les signes propres à la tumeur causale.

Aux signes cliniques caractérisant un hypercorticisme, il faut adjoindre les signes propres à la tumeur.

Dans le cas d'un néoplasme bronchique les signes cliniques sont souvent des troubles respiratoires (Wheering, dyspnée...) ou des signes de compression veineuse (syndrome cave plus ou moins complet). L'aspect radiologique est variable suivant le type de cancer, son siège et son stade évolutif, mais il présente toujours un élargissement du médiastin. La bronchoscopie montre le plus souvent des signes indirects (refoulement, rigidité) alors que les signes directs de la tumeur sont rarement rencontrés, car le cancer bronchique à petites cellules présente un développement essentiellement exo-bronchique et il tend à s'étendre vers le médiastin.

Lorsqu'il s'agit d'un thymome le diagnostic est évoqué devant une opacité du médiastin antérieur.

On connaît les difficultés diagnostic d'un cancer du pancréas.

L'évolution du cancer initial est habituellement rapide, il est assez rare qu'elle dépasse un an à compter du début de la découverte de l'hypercorticisme (Bricaire 25). Cette évolution brève, confirmée par Derot (22), est liée au fait que les moyens thérapeutiques sont réduits.

Tableau n° II résumant le résultat des examens complémentaires effectués dans nos trois observations.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
<u>Glycémie</u>	0,91 gr		2,40 gr
<u>Cycle glycémique</u>			
à jeun		1,80 gr	1,50 gr
post prandial		3,50 gr	
<u>Protéines totales</u>	60 gr	80 gr	71 gr
<u>Ionogramme</u>			
Kaliémie	3 mEq	2 à 3 mEq	2,1 mEq 1,7 mEq
<u>Réserve alcaline</u>			43 mEq
<u>Bilan phosphocalcique</u>			
phosphorémie	25,5 mgr	normale	
calcémie	94 mgr	normale	
<u>Phosphatases alcalines</u>	9 UI		70 UI métastases tête humérale
<u>Electrophorèse</u>			
beta globulines		13 %	
gamma globulines	27 %		
<u>V S</u>		40 - 70	50 - 85
<u>Radiographies</u>			
Selle turcique	-	-	légèrement bal- lonnée néo-os- téoporose de la lamme quadrilatè- re
Pneumorétropéritoine	-	hyperplasie des surrénales	
Transit oeso-gastro- duodénal	enraidissement de la région pré-pylorique	normal	
Pulmonaire	normale	normale après tomo et fibros- copie	miliaire tuber- culeuse foyer pulmo- naire d'origi- ne néoplasique
Scintigraphie pancréatique		normale	

Tableau n° III résume le résultat des dosages hormonaux dans nos trois observations.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
Créatinine en gr/24h	1,27	0,60	0,60
<u>Dosage urinaire de base</u>			
I7 ceto mgr/24h	2,35	12,5	23,5
I7 OH mgr/24h	2,90	12	17,8
cortisol urinaire Ugr/24h:		550	300
Gonadostimulines			
Unités souris	inf à 5 U		
T 4 aldostérone		normal	
T 4 S			2 mgr/24h
composé S			2 mgr/24h
<u>ACTH plasmatique</u>			
picogramme / Ml		1840	950
	épreuve au		
	synacthène		
cortisol de base	7h 57gr/100		102 gr/100 ml
	8h 70,5		85 après frei-
			nage par la
			dexaméthasone
<u>Cycle nyctéméral du</u>		8h 23	
<u>cortisol plasmatique</u>		16h 33	
mcgr/l			
<u>Epreuve à la dexaméthasone</u>			I7 cs I7 OH
base			10,2 4,1
2ème jour			32 coloration
			parasite

SIGNES BIOLOGIQUES

I) Les électrolytes et l'équilibre acido-basique

1) l'hypokaliémie

Le taux de potassium est toujours inférieur à 3 mEq. Allot et Skelton (25) signalent que sur 22 cas, 17 présentent une kaliémie inférieure à 3 mEq. Brun (14) constate une kaliémie inférieure ou égale à 2,5 mEq dans 29 cas sur 62. Cette hypokaliémie peut parfois, selon Crosnier et Tummers, précéder les manifestations cliniques (49).

Cette hypokaliémie n'est pas toujours associée à une baisse profonde du potassium échangeable, elle paraît plutôt en rapport avec une élévation du rapport Sodium/Potassium échangeables (22-Prunty 1963). Sumol (1965-Thèse Chaumerliac) retrouve deux composantes qui peuvent entrer dans le déterminisme de l'hypokaliémie : diminution de 15% du potassium total et augmentation de 25% du sodium intracellulaire.

Sur le plan clinique il existe une dissociation entre les signes discrets de l'électrocardiogramme et l'importance de l'hypokaliémie (50), mais Brun (14) signale des signes cliniques et électrocardiographiques caractéristiques de l'hypokaliémie.

2) l'alcalose métabolique

Quant à l'alcalose métabolique elle est souvent intense Brun (14) indique une réserve alcaline moyenne supérieure ou égale à 35 mEq par litre ceci dans 40 cas sur 60 avec un Ph sanguin supérieur ou égal à 7,50 dans 14 cas sur 20. Ces taux de réserve alcaline sont retrouvés dans les cinq cas publiés par Luton (38) et dans l'observation n°3 (43 mEq).

Elle est en corrélation avec le degré d'hypokaliémie (22).

3) l'alcalose hypokaliémique

L'alcalose hypokaliémique est classiquement attribuée à la fuite de potassium urinaire dû à la production en excès de cortisol (25-50). Tous les auteurs s'accordent pour écarter l'action de l'aldostérone qui n'est jamais élevée dans le syndrome de Cushing paraneoplasique (25-38-22).

Ces troubles métaboliques sont rebelles à l'administration de potassium et cela constitue avec les effets négatifs des spiro lactones un caractère particulier des syndrômes paranéoplasiques (14). Cette constatation est infirmée par l'observation n°3 puisque lors de la tentative d'arrêt du potassium et de l'aldactone une hypokaliémie est réapparue bien que la patiente soit sous traitement par l'OP'DDD.

L'alcalose hypokaliémique est liée à l'importance des sécrétions glucocorticoïdes qui suffirait à faire apparaître l'effet minéralocorticoïde propre au cortisol (38-22). Les travaux de Christy ont montré qu'une corrélation existe entre le niveau de la cortisolémie d'une part et le degré d'hypokaliémie et d'alcalose d'autre part. Il n'est pas prouvé qu'une production accrue de composé à action minéralo-trope autre que l'aldostérone puisse être rendue responsable des anomalies métaboliques (22).

Bricaire (12) remarque "que certaines maladies de Cushing non contemporaines d'une évolution tumorale, mais comportant une hypersecrétion comparable de cortisol ne s'accompagnent pas d'un syndrome humoral de telle intensité. Sans doute n'est-il pas interdit de penser qu'un autre facteur, tenant en propre au cancer, puisse jouer un rôle de sensibilisation vis-à-vis des hormones, et peut-être notamment de la corticostérone ou d'autres métabolites intermédiaires".

Cette même constatation est rapportée dans les publications de Leprat (34), et Jacob (30) qui selon les travaux de Schambelan et Coll, démontrent le rôle important joué par la desoxycorticostérone (D.O.C.) dans l'apparition de l'hypokaliémie.

4) le bilan phosphocalcique

Il est rarement perturbé.

5) En résumé :

a) Du tableau qui regroupe les signes biologiques retrouvés dans les trois observations de Caen, on extrait les notions suivantes :

- 1) il existe une hypokaliémie dans l'observation n°2 ($K=2\text{mEq}$) et dans l'observation n°3 ($K=1,7\text{ mEq}$).
- 2) une alcalose n'a été mise en évidence que dans l'observation n°3 (réserve alcaline à 43 mEq)
- 3) le bilan phospho-calcique est normal dans les observations n°1 et n°2.

b) L'hypokaliémie avec alcalose métabolique est le syndrome biologique majeur des syndrômes de Cushing paranéoplasique. L'alcalose hypokaliémique est mentionnée dans toutes les publications. Bricaire en fait un signe biologique majeur (25) : "la constatation au cours d'une maladie de Cushing, d'une hypokaliémie avec alcalose métabolique plaide très fortement en faveur d'une origine néoplasique". Elle est également mise en évidence dans les travaux de Derot (22), de Brun (14) et d'autres auteurs (50-49-38-1).

L'association d'une alcalose hypokaliémique et d'un syndrome de Cushing est évocatrice d'un cancer viscéral extra-surrénalien ou extra-pituitaire (25), mais en aucune façon elle ne peut être pathognomonique puisqu'elle peut être retrouvée dans certains cancers surrénaliens primitifs (50).

II) Troubles de la glyco-régulation

Les troubles de la glyco-régulation représentent un autre versant du syndrome biologique de l'hypercorticisme paranéoplasique.

On note dans :

- l'observation n°1 une glycémie à 0,91 g et une kaliémie à 5 mEq
- l'observation n°2 une glycémie à jeun à 1,80 gr et une glycémie post prandiale à 3,50 gr mais on ne constate pas de cétose. La kaliémie est entre 2 et 3 mEq. Par contre la glycémie redevient à des taux normaux après amélioration de la kaliémie et de la mise en route d'un traitement à base d'OP'DDD et d'hydrocortisone. La glycémie se maintient à des taux de 0,70 gr sans glycosurie ceci après 4 mois de ce traitement.
- l'observation n°3 la présence d'une glycémie à 2,4 gr avec glycosurie à 2,30 gr/24h sans cétose. L'administration de glutril ne réduit pas la glycémie qui se maintient à 3,05 gr. Il existe une hypokaliémie à 2,1 mEq qui persiste dans le service du Professeur Bricaire. Malgré le traitement surrénalien et les tentatives de régulation des troubles métaboliques on ne constate aucune modification de sa glycémie qui varie entre 3,45 et 1,70 gr.

Les troubles de la glyco-régulation sont constants et particulièrement sévères et précoces. Derot (22) précise que ce diabète s'accompagne souvent d'une cétose et qu'il requiert de ce fait une insulinothérapie. Il est exceptionnel que cette cétose entraîne une acidose en raison de l'alcalose hypokaliémique qui lui est associée. Derot (22) ajoute que même en l'absence de cétose le contrôle par les antidiabétiques oraux est le plus souvent défectueux conduisant ainsi à une insulinothérapie.

La pathogénie de ce diabète n'est pas entièrement élucidée (Luton 38), diverses hypothèses ont été proposées :

Le diabète pourrait être sous la dépendance de la déplétion potassique majeure entravant une insulinosécrétion correcte. Il pourrait aussi être dû à l'élévation des acides gras libres sous l'influence de la substance "A.C.T.H. like" qui se comporte en inhibiteur de l'insuline.

Il semblerait que la première hypothèse soit la plus plausible puisque Derot (22) constate dans son observation que l'insulinothérapie a pu être provisoirement suspendue après recharge potassique. Les mêmes constatations ont été faites dans l'observation n° 2.

III) Les hormones stéroïdes

Le diagnostic d'hypercorticisme est habituellement assez facilement évoqué devant les signes cliniques et humoraux qui viennent d'être rappelés. Les dosages hormonaux viennent le confirmer et permettent parfois d'en établir l'origine néoplasique. On peut doser statiquement les corticoïdes dans le sang et dans les urines mais aussi faire une exploration dynamique de la surrénale.

A) Dosages statiques

Le dosage des 17 OH urinaires met en évidence une augmentation supérieure à celle observée dans les syndrômes de Cushing d'origine hypothalamo-hypophysaire. Lors d'un hypercorticisme paranéoplasique le taux des 17 OH peut varier entre 17 mgr et 100 mgr/24h (exemples : observation n°2 17 OH : 12,7 mgr/24h, observation n°3 : 17 OH = 17,8 mgr/24h). Le taux des 17 ceto urinaires est également élevé, supérieur à 20 mgr/24h dans plus de 75% des cas, pouvant parfois atteindre 150 mgr/24h (Bricaire 25)- (exemples : observation n°2 : 17 ceto = 20,8 mgr/24h, observation n°3 : 23,5 mgr/24h). Les mêmes conclusions sont rapportées par Moretti (49), par Perrault (50). Brun (14) constate que dans les cancers bronchiques les 17 OH et les 17 ceto augmentent parallèlement à l'évolution de la tumeur bronchique corticotrope responsable. Mais on doit noter que ces taux sont très variables d'un jour à l'autre chez un même malade. Cette notion est retrouvée dans l'observation n°3, lors du premier dosage on constate des 17 OH à 4,1 mgr/24h et des 17 ceto à 10,2 mgr/24h, le deuxième dosage montre des 17 OH à 17,8 mgr/24h et des 17 ceto à 23,5 mgr/24h.

Quant aux précurseurs, pregnandiol, pregnanetriol, desocycortisol, ils sont généralement augmentés (38). On retrouve une augmentation modérée du tétradesoxycortisol : 2 mgr/24h dans l'observation n°3. Bricaire (10) note que les taux d'excrétion du pregnandiol et du pregnanetriol sont augmentés dans les carcinomes surrénaliens, et sont normaux dans les hyperplasie bilatérales simples dans 4 cas sur 6., et dans les syndrômes paranéoplasiques dans 2 cas sur 2. Mais Bricaire (54) rectifie ce fait en signalant que la présence de composé S et de pregnanetriol est un signe de cancer, mais pas toujours de la surrénale, néanmoins ce dernier est quand même beaucoup plus fréquent que le syndrome paranéoplasique.

Le dosage de l'aldostérone urinaire la montre normale.

Le taux de la cortisolémie est en général très élevé (l'observation n°2 montre un taux de cortisol à 8h de 23 mgr/l et à 16h de 33 mgr/l).

Toutes les publications et l'observation n° 2 indiquant que le cycle nyctheméral du cortisol est toujours aboli. La sécrétion du cortisol est en effet sous la dépendance de l'activité hypophysaire corticotrope or dans le syndrome de Cushing la stimulation hypophysaire ne subit aucune diminution au cours du nycthémère si bien que le rythme circadien, de la cortisolémie est aboli (Bricaire IO). Certains auteurs pensent que, seul, le dosage du cortisol le soir permettrait de poser avec certitude le diagnostic d'hypercorticisme du type hyperplasie bilatérale à condition que le taux ne soit pas inférieur à 15 Ugr/ 100 ml (Bricaire IO). Mais Bricaire (IO) et Gilbert (27) signalent l'existence de deux erreurs : dans le cas de certains hypercorticismes d'entraînement et chez certains malades porteurs d'affections du système nerveux central où la cortisolémie pourrait rester constante.

B) Exploration dynamique de la surrénale

L'exploration dynamique de la surrénale se fonde sur trois tests :

1) Test de freinage à la dexaméthasone :

Il permet d'explorer l'axe hypophyso-surrénalien et plus particulièrement ses perturbations au cours des hypercorticismes.

Pour réaliser l'épreuve de freinage standard, on utilise classiquement la dexaméthasone per-os à la dose de 2 mgr/24h, en prises fractionnées pendant 2 jours consécutifs (Liddle) ou bien 3 mgr/24h cinq jours de suite (Jayle). Mais cette posologie est considérée par Liddle comme insuffisante pour faire la part entre un hypercorticisme secondaire à un dérèglement fonctionnel de la commande centrale et les syndromes de Cushing d'origine tumorale. Il propose alors la dose de 8 mgr de dexaméthasone par jour durant les 2 ou 3 jours qui suivent immédiatement l'épreuve standard, pour faire la part entre ces deux diagnostics.

Chez un sujet sain, le test de freinage standard met en évidence une chute des 17 ceto stéroïdes urinaires qui ne représentent plus que la fraction testiculaire dans le sexe masculin (6 mgr $\pm$ 1) et s'effondrent chez la femme autour de 1 mgr ; les 17 OH corticoïdes s'abaissent à un taux inférieur à 2 mgr/24h.

Lors d'un hyperfonctionnement de la corticosurrénale tel qu'il est réalisé dans l'obésité androïde, l'épreuve standard provoque un freinage net.

En cas d'hyperplasie surrénalienne par dysrégulation hypothalamique, le test renforcé à la dexaméthasone est positif, c'est-à-dire

qu'on observe une chute d'au moins 50% des I7 OH corticoïdes.

En cas de syndrome de Cushing d'origine tumorale (cancer surrénalien, hypercorticisme paranéoplasique ...) on observe une résistance totale au freinage.

2) Test d'excitation par l'ACTH exogène :

a) Test de Thorn

Pour réaliser cette épreuve on utilise 75 unités d'ACTH dans 500 cc de sérum glucosé en perfusion veineuse, durant 8 heures.

Chez le sujet normal, on doit obtenir une évolution franche de 3 à 10 mg/24h des I7 cétostéroïdes et de 8 à 20 mgr/24h pour les I7 OH corticoïdes.

Lors d'une hyperplasie surrénalienne par trouble fonctionnel de la commande centrale on observe une augmentation de 2 à 3 fois le taux de base des I7 OH corticostéroïdes.

En cas de cancer surrénalien on n'observe aucune élévation des I7 OH.

Lors d'un adénome de la corticosurrénale, l'épreuve à l'ACTH peut augmenter le taux des I7 OH corticostéroïdes.

b) Test au synacthène

On dose la cortisolémie à 8h du matin, puis on injecte 0,25 mg de synacthène par voie intramusculaire et on dose la cortisolémie 30 mn ou 60 mn après injection.

Chez le sujet sain on obtient une augmentation de l'ordre de 100 pour 100 par rapport au taux de base du cortisol plasmatique.

c) En cas de syndrome paranéoplasique, l'épreuve par l'ACTH exogène est assez souvent positive (augmentation du cortisol plasmatique) ou très franchement positive, mais parfois nulle. Brun (14) pense que la stimulation par l'ACTH reste parfois efficace dans les cas où la sécrétion surrénalienne n'est pas maximale, ce qui distingue d'ailleurs l'autonomie des hypercorticismes paranéoplasiques ou l'hypersecrétion surrénalienne est secondaire ; de l'autonomie des tumeurs surrénaliennes ou l'hypersecrétion est primaire et qui ne sont, elles, pratiquement jamais sensibles à la stimulation par l'ACTH.

3) Test à la métopirone :

La technique consiste à donner, par voie orale, 4 gr de métopirone. On dose dans les urines les tétrahydrodérivés du desoxy-

cortisol ou substance S car la métopirone inhile la synthèse du cortisol à partir du desoxycortisol ou substance S. Le test permet de distinguer l'hyperplasie surrénalienne simple des tumeurs des surrénales.

Chez les sujets sains, on observe une élévation voisine de 300 pour 100 des tétrahydrodérivés du desoxycortisol dosé par la méthode de Porter Silber (17OH). les 17 ceto stéroïdes sont modifiés de façon beaucoup plus variable.

En cas d'hyperplasie, la corticotrophinémie est augmentée d'ou une élévation des taux des précurseurs immédiats du cortisol.

En cas d'hypercorticisme paranéoplasique les résultats sont discordants (50). Pour Derot (22) le test à la métopirone entraîne assez souvent une réponse positive (augmentation des 17 OH). Par contre, Brun (14) précise que le test à la métopirone peut donner des réponses très diverses : soient négatives, soient pathologiques (le pourcentage relatif des tétrahydrodérivés du desoxycortisol augmente sous métopirone alors que les 17 OH sont peu modifiés, ce qui traduit le caractère pathologique de la régulation des sécrétions surrénaliennes) soient parfois modérément positive.

4) Test particulier : l'étude de la réponse hypophysaire à la Lysine-Vaso-Pressine :

Cette épreuve a pour but de stimuler l'antéhypophyse au moyen d'une substance d'action analogue au corticotrophine releasing factor (C.R.F.). On mesure, une heure après l'injection de 10 UI de lysine-vaso-pressine en intra-musculaire, l'élévation de cortisol plasmatique.

Chez le sujet normal, on note une augmentation du cortisol plasmatique de 13 Ugr/ml.

En cas d'hypercorticisme paranéoplasique, le résultat de cette stimulation se range dans les limites de la normale et n'atteint en aucun cas les réponses explosives des adénomes hypophysaires macroscopiques de la maladie de Cushing.

C) Dosage de l'A.C.T.H. plasmatique

1) Dosage statique de l'ACTH plasmatique (dosage statique)

On dose l'ACTH plasmatique par une méthode radio-immunologique. Le taux normal est de 0,26mUgr/ml ou 0,6 milli unités/100ml

Lors d'un cancer corticosurrénalien, le taux plasmatique n'est pas élevé.

En cas de tumeurs hypophysaires induisant un syndrome de Cushing, le taux d'ACTH plasmatique est élevé (12 à 300 milliunités/100ml)

Lors des syndrômes d'hypercorticisme paranéoplasiques, le dosage de l'ACTH plasmatique montre une élévation notable qui semble être un excellent argument. On note dans l'observation n° 2 une élévation de l'ACTH plasmatique à 1840 picogr, et dans l'observation n° 3 taux ACTH plasmatique : 950 picogr.

2) Etude de la réponse hypophysaire à la lysine-vaso-pressine : dosage dynamique

Lors de cette épreuve il est possible de doser le taux de l'ACTH plasmatique. En cas de syndrome de Cushing paranéoplasique on note une élévation de l'ACTH plasmatique qui peut être due (38) : soit à un non freinage total de l'hypophyse par la production ectopique d'ACTH, soit à la non déconnexion de la tumeur vis à vis du C.R.F.

D) En conclusion :

Le diagnostic du syndrome de Cushing sans préjuger de l'étiologie se fonde sur :

- l'augmentation de 17 hydroxycorticostéroïdes
- l'augmentation moins nette des 17 cétostéroïdes
- l'augmentation du cortisol plasmatique
- l'abolition du cycle nycthéral

Le syndrome endocrinien paranéoplasique présent en plus des caractéristiques précédentes, les particularités suivantes :

- l'augmentation de la cortisolémie est classiquement supérieure à celle des autres syndrômes de Cushing.
- la présence dans les urines de tétradesoxycortisol, de pregnandiol et de pregnanetriol.
- l'augmentation de l'ACTH plasmatique
- le test de freinage par la dexaméthasone est négatif mais cela est également vrai pour certaines étiologies des syndrômes de Cushing tel que la tumeur autonome de la surrénale.
- la valeur du test d'excitation à l'ACTH est très controversée, certains auteurs affirment sa positivité et de ce fait son intérêt, d'autres la nie.

- quant aux résultats du test à la métapirone, ils sont discordants.

En ce qui concerne les dosages des stéroïdes il n'y a pas d'épreuve permettant de poser le diagnostic de syndrome de Cushing paranéoplasique de manière affirmative. C'est seulement l'ensemble des résultats qui permet de renforcer l'hypothèse de syndrome paranéoplasique.

ETUDE D'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Lors des hypercorticismes paranéoplasiques, il existe des modifications de la surrénale mais également des modifications de l'hypophyse (travaux de Ketelbaut-Balasse 31).

Dans deux de nos observations où l'autopsie a été possible les constatations ont été les suivantes :

observation n° 1 :

- probable épithélioma des voies biliaires extra-hépatiques ou pancréatique
- métastases surrénaliennes du même cancer

observation n° 2 :

- épithélioma anaplasique du poumon gauche, présumé à petites cellules sombres
- hyperplasie modérée des surrénales
- absence d'adénome hypophysaire

I) Etude anatomie-pathologique des surrénales

Bricaire (25) signale qu'il existe dans 1/3 des cas une ou plusieurs métastases au niveau de ou des surrénales qui sont alors responsables d'une évolution explosive, cette notion est confirmée par les huit cas rapportés par Bagshawe dans lesquels le syndrome biologique, seul, a attiré l'attention.

Dans le cas d'un réticulosarcome du type dictiosyncytial et d'un hypercorticisme paranéoplasique, Moretti (49) note l'existence d'un envahissement métastatique de la glande surrénale droite par les cellules réticulaires malignes.

Mach et Coll (43) ont rapporté le cas de deux malades, ayant des métastases surrénaliennes bilatérales d'un carcinome bronchique indifférencié qui présentait des signes d'hypercorticisme humoral avec alcalose métabolique. Ils évoquent l'hypothèse d'un hypercorticisme par irritation des glandes surrénales par les cellules néoplasiques qui les infiltrent mais ceci n'explique en rien les autres hypercorticismes paranéoplasiques sans envahissement des surrénales.

Derot (22) a constaté l'existence au niveau de la surrénale droite "d'une petite formation métastatique arrondie au niveau de la fasciculée, la cortico-surrénale est hyperplasiée, hyperplasie portant essentiellement sur la fasciculée, les spongiocytes sont nombreux et ébauchent par endroit des formations nodulaires".

Bricaire (25) constate le plus souvent une hyperplasie surrénalienne bilatérale. Cette notion est confirmée par Brun (14) dans 65 cas sur 71. Dans la majorité des cas l'atteinte est macroscopique et elle prédomine sur la zone fasciculée et réticulée. Luton (38) signale que cette hyperplasie peut être, parfois de type polymicro-adénomateux.

L'étude microscopique des glandes surrénales lors d'un hypercorticisme paranéoplasique (31) montre que les cellules du cortex surrénalien paraissent hypertrophiées et pauvres en enclaves lipidiques.

Bricaire (25) signale que dans quelques observations on n'a pas retrouvé de modifications anatomiques des surrénales.

L'ensemble des publications permet d'affirmer que l'hyperplasie des surrénales est quasi-constante mais que des métastases lui sont parfois associées.

II) Etude anatomie-pathologique de l'hypophyse

1) Existence de métastases hypophysaires :

Bricaire (25) et Brun (14) indiquent que l'on a retrouvé dans certains cas, des métastases du lobe postérieur (3 cas) et du lobe antérieur (3 cas) ou bien des adénomes basophiles macroscopiques. Mais il faut noter qu'il est fréquent de rencontrer des micro-métastases dans les lobes de l'hypophyse chez des sujets qui sont décédés de cancer.

Le plus souvent il n'existe que des cellules de Crooke qui sont le témoin pour la plupart des auteurs de l'élévation des hormones glucocorticoïdes circulante. Cette hypothèse est également celle de Luton (38).

2) Aspect habituel en microscopie optique et électronique de l'hypophyse

Les travaux jusqu'alors publiés ne faisaient état que de l'apparition de cellules de Crooke dans les syndrômes de Cushing paranéoplasiques mais elles sont également l'apanage de tous les hypercorticismes quel qu'en soit l'origine. Racadot (1966) et les travaux de Ketelbaut-Balasse (31) signalent, en plus, la modification des cellules corticotropes

a) les cellules corticotropes

A l'état normal, les cellules corticotropes ne contiennent qu'un liseré discret de granulations le long de leurs membranes plasmiques.

Lors des hypercorticismes paranéoplasiques les cellules corticotropes sont en rétention et en état de repos fonctionnel. Elles contiennent de nombreuses granulations andophiles. Elles montrent un appareil de Golgi en état d'involution, un ergastoplasme qui n'est représenté que par des saccules collabées et un hyaloplasme ne contenant pas le semis de polysomes libres que l'on observe dans les cellules corticotropes en phase d'activité. Elles sont encombrées par les vastes lysosomes contenant un matériel très hétérogène, en particulier, des gouttelettes lysidiques et des granulations partiellement lysées.

De nombreuses expériences ont montré qu'un excès de corticoïdes freine l'activité corticotrope de l'hypophyse et entraîne un état de replétion des cellules corticotropes. Il paraît difficile d'invoquer une influence spécifique de l'ACTH sécrétée par la tumeur dans le déterminisme de cette modification (3I).

b) la cellule de Crooke

Les cellules de Crooke ont leur cytoplasme occupé par substance réfringente d'aspect hyalin avec refoulement des granulations à la périphérie. En microscopie électronique, la hyalinisation massive de la cellule correspond en fait à un envahissement massif du hyaloplasme par des échevaux de fililles enchevêtrées. On note la présence, dans la cellule, d'énormes phagosomes et d'un noyau rabougri. Il persiste des cellules beta apparemment normales. On constate que les cellules Beta présentent une hyalinisation caractérisant leur transformation en cellules de Crooke. Les travaux de Dubois (1971) et ceux de Ketelbaut-Balase (3I) établissent une filiation entre les cellules Beta peu altérés et les cellules de Crooke.

Les cellules Beta ont été interprétées comme des cellules du lobe intermédiaire intégrées au lobe antérieur et manifestant les mêmes activités fonctionnelles que les cellules du lobe intermédiaire. Elles peuvent être considérées comme des cellules MSH sécrétant la Beta MSH. Ce fait n'élucide évidemment pas la raison de leur involution dans l'hypercorticisme.

Les expériences faites jusqu'à ce jour montrent que la Beta MSH manifeste une activité lipolytique aussi accusée que celle de l'ACTH. Elle provoque en plus une hypersecrétion de cortisol ce qui implique qu'elle stimule le cortex surrénalien et explique aussi l'influence des corticoïdes sur les cellules Beta. (Rudman 1970). L'apparition des cellules de Crooke dans l'hypercorticisme traduirait simplement un mécanisme de feed-back négatif tel qu'on observe pour d'autres activités hypophysaires.

III) En conclusion :

L'étude anatomie pathologique permet de constater :

- une hyperplasie surrénalienne pratiquement constante parfois associée à des états métastatiques
- la présence de métastases qui expliquerait pour quelques auteurs le mécanisme de certains hypercorticismes paranéoplasiques
- des modifications des cellules corticotropes et des cellules Beta de l'hypophyse
- la diminution voire même la disparition de l'ACTH hypophysaire.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UN HYPERCORTICISME

I) Principales causes des hypercorticismes :

L'hypercorticisme peut-être en rapport :

- a) soit avec une maladie surrénalienne :
 - adénome unique ou multiple
 - carcinome
 - hyperplasie simple
- b) soit avec une maladie hypophysaire :
 - adénome basophile ou chromophile
 - disfonction hypothalamique
- c) soit avec une tumeur non endocrine mais secrétant de l'ACTH
- d) soit enfin avec un traitement stéroïdien prolongé.

II) Diagnostic biologique :

Le syndrome biologique est sensiblement différent en fonction de l'étiologique de l'hypercorticisme et plusieurs tableaux ont pu être individualisés.

a) Hypercorticisme en rapport avec une maladie des surrénales

1) En cas d'hyperfonctionnement surrénalien.

L'épreuve de freinage par le dexaméthasone est positive

2) En cas de carcinome.

- l'épreuve à la dexaméthasone renforcée est négative
- l'épreuve à l'ACTH exogène est négative
- le taux d'ACTH plasmatique est très bas
- le taux des 17 cétostéroïdes est très augmenté
- on note la présence de composé S et de pregnanetriol

3) En cas d'adénome.

- l'épreuve à la dexaméthasone renforcée est négative
- l'épreuve à l'ACTH exogène est positive.

Mais le diagnostic entre l'adénome et le cancer n'est pas toujours aussi aisé et n'est pas bien souvent possible que lors de l'étude anatomo-pathologique de la pièce d'excérèse chirurgicale ou d'autopsie.

b) Hypercorticisme en rapport avec une atteinte hypophysaire

- 1) En cas de dysrégulation hypothalamique avec hyperplasie des surrénales :

L'épreuve de freinage par la dexaméthasone renforcée est positive.

- 2) En cas d'adénome hypophysaire

L'épreuve de freinage par la dexaméthasone est négative mais il existe des signes paracliniques permettant le diagnostic :

- élargissement de la selle turcique
- pigmentation
- hémianopsie bitemporale.

Toutefois la différenciation entre l'adénome hypophysaire et l'hypercorticisme paranéoplasique n'est pas toujours possible puisque le test à la dexaméthasone est négatif dans les deux cas, que l'élargissement de la selle turcique n'est pas toujours nette et que la pigmentation se rencontre dans les deux cas.

c) Hypercorticisme en rapport avec une tumeur non endocrine :

- 1) L'épreuve à la dexaméthasone est négative.

L'ACTH plasmatique est augmenté.

L'augmentation du cortisol plasmatique est très importante. On note la présence de précurseurs du cortisol.

Devant un syndrome biologique de ce type, la recherche d'une tumeur primitive non endocrine s'impose.

- 2) Les examens complémentaires permettant la mise en évidence d'une tumeur primitive sont les suivants :

- radiographie pulmonaire :

L'existence d'une image pouvant évoquer un néoplasme broncho-pulmonaire implique d'autres examens : tomographies, bronchoscopie, et des examens de crachats à la recherche de cellules néoplasiques.

- radiographie de la selle turcique :

Dans le but d'éliminer une tumeur hypophysaire

- transit œso-gastro-duodénal
- urographie intraveineuse
- examen gynécologique
- scintigraphie pancréatique.

III) En conclusion :

Les éléments permettant de porter le diagnostic de syndrome de Cushing paranéoplasique sont les suivants :

- Les signes cliniques n'ont rien de spécifique et ce sont ceux communs à tous les hypercorticismes mais plus particulièrement : des troubles musculaires importants à type d'amyotrophie, une mélanodermie, des oedèmes des membres inférieurs et des vergetures.
- Les examens biologiques mettent en évidence :
 - des troubles de la glyco-régulation
 - une hypokaliémie avec alcalose métabolique quasi-constante
 - une augmentation du cortisol, et de l'ACTH plasmatique
 - une négativité du test de freinage par la dexaméthasone

- Les examens paracliniques à la recherche d'un néoplasme primitif induisant cet hypercorticisme apportent la preuve presque formelle du diagnostic. Mais parfois comme dans l'observation n° 3 seule la vérification anatomique post mortem confirme ce diagnostic.

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERCORTICISMES PARANEOPLASIQUES

Bricaire (25) soulève le problème du rapport entre le cancer et l'hypercorticisme.

1) S'agit-il d'une coexistence fortuite des deux syndrômes ?

Cette hypothèse est plausible dans certains cas et en particulier lorsqu'un délai très long sépare le début clinique de l'hypercorticisme de l'apparition de la tumeur maligne, il en était ainsi dans les deux cas de Bagshave, où par ailleurs il s'agissait de cancers peu fréquemment associés à un syndrôme de Cushing (hypernéphrome et cancer colique).

Mais cette hypothèse est inexacte dans la majorité des cas. Pour les tumeurs bronchiques parce qu'il s'agit alors presque uniquement de cancers à petites cellules, dont la proportion est assez faible dans l'ensemble des néoplasmes broncho-pulmonaires. Pour les tumeurs thymiques, en raison de la rareté réciproque des deux syndrômes, dont l'association ne peut de ce fait être tenue pour fortuite. Pour les tumeurs pancréatiques parce que les carcinomes en cause étaient souvent de type Langerhansien, et surtout parce qu'ils atteignaient des sujets de sexe et d'âge très inhabituels pour un cancer de cette localisation.

Contre la simple coïncidence plaident les travaux de Pratt : une hyperplasie cortico-surrénale est découverte à l'autopsie chez 3,1% des sujets non cancéreux, 7,5% des sujets porteurs de plusieurs foyers néoplasiques, fréquence s'élevant à 9% au cours des carcinomes bronchiques.

Tillet signale qu'il n'existe pas de spécificité entre un cancer et un syndrôme endocrinien donné ; le même cancer bronchique par exemple pouvant coexister avec un hypercorticisme, une hypercalcémie, un syndrôme d'antidiurèse inappropriée, le carcinome pancréatique pouvant être lié aussi bien à une hyperthyroïdie qu'à une gynécomastie. Inversement, les syndrômes énoncés précédemment peuvent se voir dans l'évolution des tumeurs les plus diverses.

On peut donc conclure qu'il n'y a pas de coexistence fortuite entre les deux syndrômes excepté dans certains cas particuliers.

2) Existe-t-il un facteur étiologique commun à l'origine de l'hypercorticisme et du cancer ?

Aucune preuve ne peut être fournie à l'appui de cette thèse.

3) L'hypercorticisme peut-il intervenir dans l'évolution de la maladie cancéreuse ?

Sur le plan théorique on sait que la cortisone accélère la croissance des greffés sarcomateuses, peut-être en inhibant certains phénomènes d'immunité anti-cancéreuse. Mais en réalité aucun argument n'apporte la conviction et cette hypothèse ne peut-être retenue pour généralement valable.

4) Reste une dernière théorie selon laquelle l'hypercorticisme est un phénomène réactionnel rentrant dans le cadre des affections paraneoplasiques.

C'est cette hypothèse qui semble s'accorder le mieux à l'ensemble des faits cliniques. L'hypercorticisme apparaît comme un phénomène d'accompagnement se dévoilant tardivement lors de la diffusion tumorale ou même se réduisant à un syndrome biologique. Par ailleurs d'autres réactions endocriniennes en d'autres territoires s'observent dans des circonstances analogues. Cette pluralité s'inscrit en faveur du rôle initiateur de la maladie cancéreuse.

Cette théorie pose le problème du chaînon intermédiaire entre le foyer néoplasique et l'hypercorticisme.

- a) possibilité d'une action directe sur l'hypothalamus de tumeurs de voisinage mais cela ne se conçoit que dans un petit nombre de cas.
- b) rôle éventuel des métastases surrénaliennes mais elles manquent dans 2/3 des cas environ.
- c) "stress" lié au développement rapide de la tumeur mais cela est peu satisfaisant compte tenu de l'existence de certains cancers de très faible diffusion.
- d) l'hypothèse d'un trouble de la conjugaison des stéroïdes, qui s'accumuleraient dans le sang sous forme de composés intermédiaires ou anormaux, a été suggéré à la suite de la présence fréquente de métastases hépatiques.
- e) élaboration par certaines tumeurs malignes de substances intervenant directement sur le fonctionnement hypophysosurrénal.

Il semble au vu des publications mondiales que la théorie actuellement admise est l'élaboration par certaines tumeurs de substances intervenant directement sur le fonctionnement hypophyso-surrénal.

Cette théorie peut se comprendre de trois façons différentes.

(Perrault 50) :

- la tumeur maligne secrète des stéroïdes
- la tumeur secrète une substance excitant la production d'ACTH hypophysaire
- la tumeur produit elle-même une substance d'action voisine de celle de l'ACTH.

La première hypothèse est facilement éliminée puisque l'ablation des surrénales entraîne la disparition du syndrome de Cushing, les corticoïdes proviennent de la glande et non de la tumeur.

Pour trancher entre la deuxième et troisième hypothèse, de nombreux dosages des facteurs adrénocorticotrophes dans la tumeur primitive ont été réalisés. Tous les auteurs se sont intéressés au problème et on découvert des polypeptides de formule voisine de l'ACTH. Les propriétés immunologiques et l'action clinique de ces corps sont celles de l'ACTH.

Pour Albeaux-Fernet (1), il s'agit d'un hypercorticisme d'accompagnement, l'hypophyse étant incitée par le processus tumoral lui-même à produire un excès de corticotrophine. Dans ces conditions le feed-back normal n'interviendrait pas en raison d'une stimulation supra-normale de l'hypothalamus par une substance X mise en circulation.

Mais on peut aussi envisager que c'est la tumeur qui secrète une substance voisine de la corticotrophin releasing factor (CRF) qui stimulerait directement l'hypophyse dans sa section corticotrope. En dépit d'une hyperproduction de cortisol, le feed-back normal ne pourrait intervenir en raison de l'autonomie de sécrétion du matériel "CRF like" par le tissu humoral (Albeaux-Fernet -I-). Bricaire (25) cite en faveur de cette théorie la relative fréquence du syndrome polyno-polydipsique et surtout la pigmentation de type mélanodermique. Luton (38) signale la mise en évidence de peptides ayant une action "CRF like".

Mais d'autres publications montrent que la tumeur elle-même secrète une substance voisine de la corticotrophine sinon une substance indentique ; dans ces conditions l'hypophyse est court-circuitée et la tumeur est capable de stimuler directement le cortex surrénalien, elle est donc responsable de l'hyperplasie bilatérale. Brun (14) pense que cette théorie de la sécrétion par la tumeur d'une substance "ACTH like" est la plus vraisemblable. La tumeur secrète une molécule polypeptidique suffisamment proche de l'ACTH pour s'avérer capable de stimuler la production, par les surrénales, d'hormones glucocorticoïdes. Cette hypothèse a été vérifiée par les travaux de Mr Meador en 62 et confirmée par Marks en 63 et par les travaux de Liddle.

D'autre part, des faits expérimentaux confirment indirectement cette théorie :

- Il a été rapporté qu'il y avait regression parallèle de l'hypercorticisme et de la tumeur bronchique responsable, lorsqu'elle a été traitée par irradiation (14). La même constatation a été faite par Albeaux-Fernet (1) et par Perrault (50).

- les dosages de la substance "ACTH like" effectués par Mme Pham Huu Trung dans une tumeur thymique (I) donnent des taux de 12,3mU/gr. La présence de cette corticotrophine à une concentration aussi élevée permet d'attribuer le syndrome d'hypercorticisme à cette sécrétion hétérope d'ACTH.

Luton signale dans deux observations la mise en évidence de corticotrophine dans la tumeur. Après extraction et purification à partir du tissu de la tumeur prélevée à l'autopsie, il a été retrouvé une activité corticotrope équivalente à 3 mU d'ACTH par gr de tissu frais.

Jusqu'à ce jour, il n'a pas été possible d'étudier la structure de l'ACTH ectopique en raison de sa faible quantité. Par contre son activité biologique, son comportement chimique et immunologique sont tout à fait identique à ceux de l'ACTH humaine (Liddle). A noter que Liddle et d'autres auteurs ont constaté, dans l'hypophyse, un taux d'ACTH très inférieur à la normale voire même son absence totale.

Lorsqu'il existe des métastases surrénaliennes certains auteurs tel que Mach (43), Moretti (49), émettent l'hypothèse d'un hypercorticisme par irritation des glandes surrénales par les cellules néoplasiques qui les infiltreraient. Mais Bricaire (25) souligne d'une part que les métastases surrénaliennes manquent dans 2/3 des cas et d'autre part que les maladies de Cushing paranéoplasiques typiques ont, beaucoup plus fréquemment pour support, une simple hyperplasie des surrénales.

L'étude anatomo-pathologique des tumeurs primitives responsables d'un hypercorticisme peut expliquer la production d'une substance "ACTH like".

En effet souvent la structure anatomique de la tumeur primitive est de type endocrine. D'autre part, quelque soit le siège de la tumeur responsable, la morphologie cellulaire est voisine : ce qui pourrait expliquer l'existence dans l'organisme d'un système cellulaire endocrinien diffus sur lequel nous avons déjà eu l'occasion d'insister.

A la théorie d'admettant pour explication la production d'une substance like dans les syndrômes paranéoplasiques à partir d'un système cellulaire endocrinien, on peut lui opposer la théorie émise par Tillet -qui est en partie confirmée par Bricaire (7)-. suivant laquelle : si l'on admet la liaison entre cancer syndrome paranéoplasique sans préjuger du mécanisme de cette liaison, ceci suggère que la genèse d'un syndrome paranéoplasique endocrinien est une propriété de la cellule cancéreuse et non pas celle d'un tissu particulier.

Jusqu'à présent dans les syndrômes décrits, on observe soit la stimulation d'un organe cible (thyroïde, surrénale) soit une action hormonale directe du cancer (hypercalcémie, hypoglycémie).

Dans l'un ou l'autre cas, aussi bien le facteur stimulant que le facteur hormonal direct, présentent le caractère général d'être physiologiquement de nature protéique, polypeptide le plus souvent peut être glycoprotéine dans le cas de FSH.

Ceci a pour corollaire qu'il existe à un niveau quelconque dans la liaison cancer-syndrôme paranéoplasique, une perturbation de la biosynthèse des protéines.

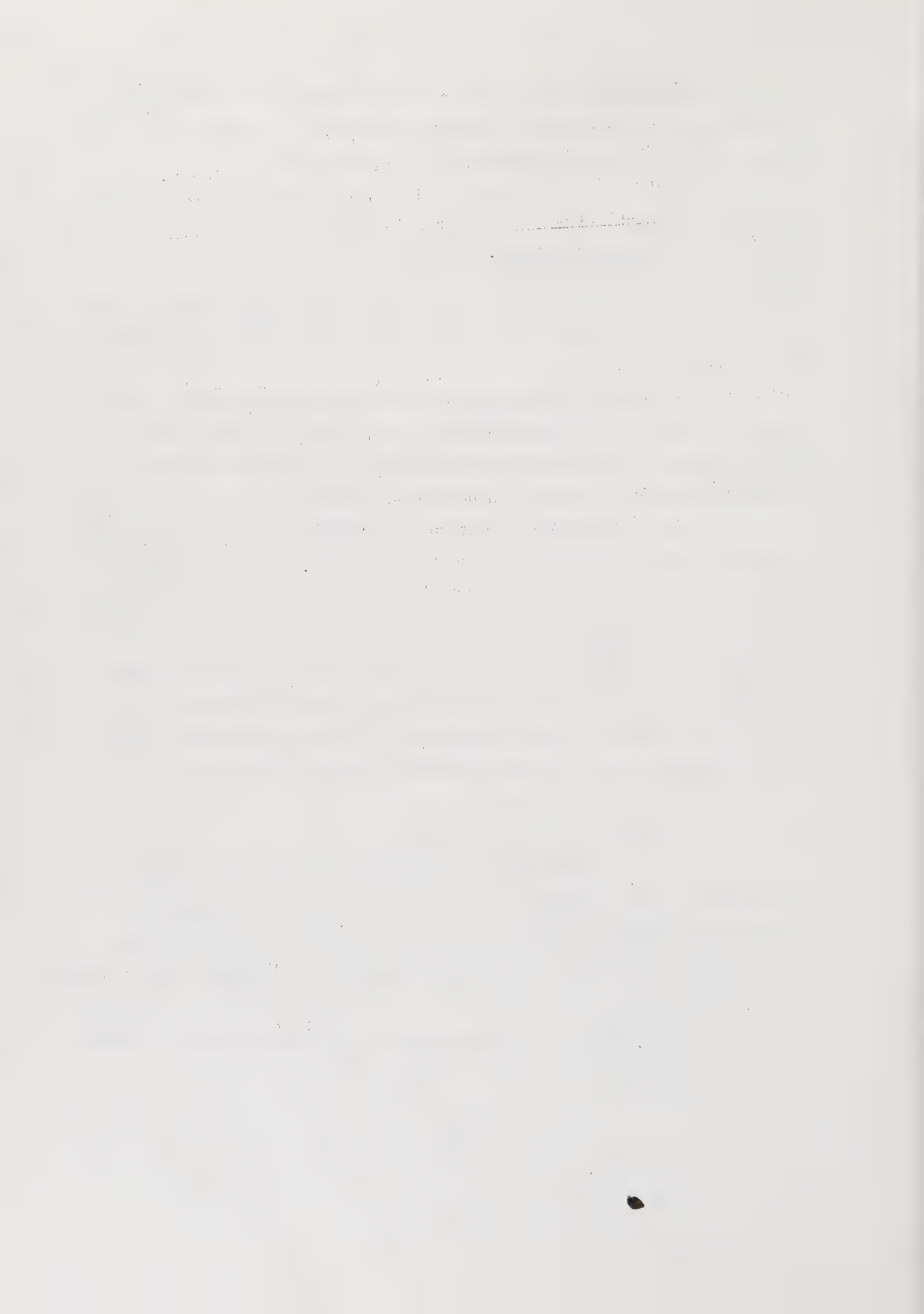
En se basant sur les multiples travaux effectués depuis une dizaine d'années en biologie moléculaire par Watson, Cricks, Brenner, Jacob et Monod, on peut émettre l'hypothèse d'une sécrétion tumorale de matériel hormone like par le processus suivant :

L'agent cancérigène éventuel provoquerait d'une part la transformation maligne d'une cellule somatique et d'autre part des altérations plus ou moins importantes du genome de cette cellule. Ces altérations touchant l'un des operons responsables d'une synthèse hormonale, et que possède à priori toute cellule somatique, entraîneraient à la fois la dérégulation des gènes de structure et cet opéron et, de manière plus contingente, une ou des mutations au niveau de ces mêmes genes. La protéine synthétisée finalement présenterait alors une ressemblance plus ou moins imparfaite avec l'hormone naturelle. (Thèse Tillet).

Au total :

Le mécanisme des hypercorticismes paranéoplasiques s'expliquerait par la production d'ACTH like" à partir de la tumeur primitive. Ces tumeurs d'origine diverses, qui induisent un syndrôme de Cushing paranéoplasique, pourraient être -issues d'un même type cellulaire diffus dans l'organisme prenant, lors de circonstances pathologiques, un pouvoir sécrétoire.

- ou bien par une perturbation de la biosynthèse des protéines au niveau moléculaire.



T R A I T E M E N T

Pour traiter un syndrome de Cushing paranéoplasique on peut faire appel :

- à la chirurgie : exérèse de la tumeur, surrénalectomie
- à la radiothérapie de la tumeur initiale
- à la chimiothérapie :
 - soit à visée étiologique : les anti-mitotiques
 - soit à visée surrénalienne : les anti-cortisolique de synthèse

I)

La thérapeutique la plus justifiée et la seule logique compte tenu de la physiopathologie du syndrome de Cushing paranéoplasique est l'exérèse de la tumeur primitive.

Si l'on prend pour exemple le cas des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules :

Le traitement chirurgical donne des résultats très décevants à distance (2% de survie à 5 ans pour 282 thoracotomie -56-) La chimiothérapie semblerait selon Vidal (56) le meilleur moyen thérapeutique si l'on applique une polychimiothérapie. Brun (14) précise que la corticothérapie est contre-indiquée dans ces formes particulières de cancer bronchique. Elle ne peut **qu'aggraver** les perturbations métaboliques liées à l'hypersecrétion cortisolique qui par ailleurs n'influence certainement pas ici de façon favorable l'évolution tumorale".

Après exérèse de la tumeur on constate à travers les publications (Perrault 50) une régression des signes cliniques et biologiques, de durée variable. Les rechutes du syndrome de Cushing correspondent en général à l'apparition de métastases multiples.

II) La surrénalectomie

Parmi les moyens chirurgicaux, on peut aussi proposer la surrénalectomie unie ou bilatérale, subtotalaire ou totale dont le but est de neutraliser l'hypersecrétion surrénalienne, mais qui n'a aucun effet sur la cause principale du phénomène qui est la sécrétion d'ACTH ectopique.

Bricaire (5) indique que la surrénalectomie totale est le traitement de base de l'hypercorticisme, mais la technique est délicate nécessitant une surveillance rigoureuse. La majorité des auteurs se rallient à la surrénalectomie totale avec des réserves du fait de l'illogisme physiopathologique de la surrénalectomie. Cette intervention transforme le patient en un insuffisant surrénalien définitif avec tous les problèmes que cela comporte.

Dans la même publication, Bricaire donne comme schéma thérapeutique dans les cas d'hypercorticisme paranéoplasique l'exérèse de la tumeur ou les anti-cortisoliques de synthèse.

Si nous avons présenté très brièvement la surrénalectomie, c'est que certains auteurs en font une étape thérapeutique et que d'autres ne la proposent que lorsque le diagnostic exact n'est pas posé. Ainsi Luton (38) note que si une surrénalectomie unilatérale a été pratiquée dans les observations qu'il présente, cela est dû à l'ignorance de la véritable cause de l'hypercorticisme ou de certains aspects déroutants constatés au rétropneumopéritoine.

Perrault signale que cette surrénalectomie n'apporte que des améliorations très passagères.

En conclusion, la surrénalectomie dans le cas de syndrome de Cushing n'est pas très justifiée, elle ne peut être utilisée que comme un moyen symptomatique.

III) Les anti-cortisoliques de synthèse

Les anti-cortisoliques de synthèse tels que l'OP'DDD et l'Aminoglutéthimide apparaissent comme un deuxième grand moyen thérapeutique. Ils sont utilisés dans le cas où la tumeur primitive est inopérable.

a) Aminoglutéthimide

ou Alpha méthyl-alpha para amino phényl glutazimide.

D'après les études faites in vitro, l'aminoglutéthimide bloquerait dans la surrénale elle-même la transformation du cholestérol en delta 5 pregnene ol one, en interférant avec la desmolase (10-5I). Ce bloc détermine : une disparition plus ou moins totale des dérivés situés en aval : Delta 5 pregnene ol one, 17 OH, minéralocorticoïdes, 17 CS et à l'inverse une accumulation des précurseurs en amont, en l'occurrence le cholestérol. En supprimant les 17 OH il est en plus responsable d'une stimulation réactionnelle de l'ACTH.

Sur le plan biologique, l'aminoglutéthimide paraît être un inhibiteur rapide et puissant de la cortico-stéroïdogénèse. Il effondre

les 17 OH urinaires, mais il respecte le cortisol plasmatique qui est presque toujours normal parfois même élevé.

La posologie utilisée est de 7 gr par jour en cas de cancer des surrénales. Cette dose est atteinte en trois semaines environ. L'action de l'aminogluthéthimide est rapide puisqu'il provoque une dépression des surrénales deux ou trois jours après le début du traitement. On note également un phénomène d'échappement vis à vis de la drogue nécessitant des posologies augmentées.

La durée des traitements varient entre 15 jours et 9 mois (51).

Les travaux de Philbert (10-51) signalent l'existence d'une insuffisance surrénalienne dans 4 cas sur 9. Cette insuffisance surrénale est de survenue brutale et rapide, dans 1 cas dès le 2ème jour de traitement, voire au 6ème jour pour une autre observation (51). Elle justifie une corticothérapie substitutive, une diminution voire même un arrêt du traitement à base d'aminogluthéthimide.

Sur le plan clinique, l'action de l'aminogluthéthimide se manifeste sur les oedèmes, l'hypertension artérielle, le diabète, et les modifications de la peau et du faciès (51). L'amélioration clinique n'est apparue que pour des traitements "prolongés" de plus de 15 jours à condition qu'une évolution tumorale propre ou métastatique ne vienne en contre carrer les effets.

Les indications majeures de l'aminogluthéthimide sont les suivantes:

- Les cancers sécrétants de la surrénale métastatique ou non, en remplacement ou en complément de la chirurgie.
- Les syndrômes paranéoplasiques à symptomatologie surrénale.
- Les récidives ou les métastases fonctionnelles des cancers surrénaux.
- Les échecs de la surrénalectomie bilatérale pour hypercorticisme fonctionnel (hyperplasie).

b) 1'OP'DDD

ortho-para-dichloro-diphényl-dichloroéthane.

Le mécanisme par lequel l'OP'DDD exerce son action n'est pas encore bien établi. Il semble que l'on puisse envisager plusieurs modes d'actions : surrénal et extra-surrénal.

L'existence d'une baisse rapide des 17 OH urinaires sans modification notable du cortisol plasmatique, ni du taux de sécrétion du cortisol a fait évoquer une perturbation du métabolisme périphérique du cortisol par l'OP'DDD. Mais celui-ci aurait, à plus long terme, une action directe sur la surrénale et diminuerait le taux de production du cortisol.

Le traitement d'attaque est variable suivant les cas : dans les carcinomes surrénaliens, la posologie sera de 10 à 27 gr par jour (observation n° 2 et n° 3). La posologie d'entretien sera celle qui permet un état d'équilibre satisfaisant. Cette dose se situe généralement entre 3 et 5 gr. La durée du traitement est en moyenne de 5 à 6 mois.

Mathieu de Fossey, Bricaire et Luton (44-39) rapportent que l'OP'DDD provoque assez régulièrement une diminution assez importante de l'excrétion urinaire des stéroïdes. Dans 75% des cas cette diminution dépasse 50% du chiffre initial et dans 95% elle atteint 30% du chiffre. L'OP'DDD est aussi responsable d'une amélioration qui porte en général sur les troubles psychiques et sur l'aspect du malade puis ensuite sur la pilosité et d'une façon plus inconstante sur l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie. Quant à l'atrophie musculaire l'amélioration est moins nette et plus longue à obtenir. On remarque que la normalisation du syndrome biologique endocrinien survient plus tôt que l'amélioration des signes cliniques qui eux surviennent entre la 6ème et la 8ème semaine.

Il faut signaler la mauvaise tolérance de ce produit pour des doses d'environ 4 gr par jour qui s'oppose à la bonne tolérance sanguine et hépatique. On peut noter au cours du traitement par l'OP'DDD soit une majoration d'un trouble lipidique initialement observé (hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie), soit l'apparition de cette anomalie. Il s'agit essentiellement d'une hypercholestérolémie qui s'installe progressivement. La survenue de ces troubles lipidiques ne paraît pas constituer une contre-indication à l'emploi de l'OP'DDD, dans la mesure où les traitements ne sont pas trop longtemps prolongés.

Sur le plan endocrinien il convient de craindre, dans les traitements de longue durée, une insuffisance surrénale qui nécessite une compensation par l'hydrocortisone à des doses de 30 à 40 mgr.

Certains auteurs citent des indications différentes pour ces deux produits. En ce qui concerne l'OP'DDD, Bricaire pense qu'il doit être réservé au syndrome de Cushing par hyperplasie des surrénales

(Maladie de Cushing sans tumeur hypophysaire patente -39-). L'aminoglu-tithémide ou Eliptène serait plutôt réservé au traitement des cancers surrénaliens.

En conclusion :

Le moyen thérapeutique le plus logique est l'exérèse de la tumeur primitive répondant ainsi à la physiopathologie du syndrome. Quant à la surrénalectomie bilatérale totale et à l'utilisation des anti-cortisoliques de synthèse, elles ne peuvent être utilisées que dans un but symptomatique lié à l'hypercorticisme.

E V O L U T I O N

L'évolution du syndrome de Cushing paranéoplasique est en général grave, mais le malade meurt en règle de son cancer et non d'une complication de son hypercorticisme (Luton 38).

Les travaux de Perrault (50) montre l'efficacité de l'exérèse de la tumeur primitive qui donne une survie plus ou moins longue. Les récurrences du syndrome sont liées à l'apparition de métastases.

Les thérapeutiques anti-cortisoliques sont efficaces sur le syndrome d'hypercorticisme du fait de la diminution des taux urinaires des stéroïdes et de la régression plus ou moins nette des signes cliniques. Mais elles ne suppriment pas la cause de cet hypercorticisme.

C O N C L U S I O N

Les syndrômes paranéoplasiques endocriniens sont de nos jours de plus en plus fréquemment reconnus. Quatre sont dénombrés :

- L'hypercorticisme
- L'hyperthyroïdie
- Le syndrome de Schwartz-Bartter
- L'hypercalcémie

Les hypercorticismes, nommés également syndrômes de Cushing paranéoplasiques, relèvent de diverses étiologies : dont les plus fréquentes sont le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, le thymome malin et le cancer du pancréas plus souvent Langerhansien qu'acineux.

Leur expression clinique est variable et le tableau complet d'une maladie de Cushing n'est réalisé que huit fois sur dix. Les signes les plus fréquents et les plus caractéristiques de l'étiologie paranéoplasique de l'hypercorticisme sont :

- l'importance de l'atrophie musculaire qui prédomine à la racine des membres
- le diabète sévère et précoce retrouvé dans toutes les publications
- la mélanodermie bien particulière.

Les signes biologiques les plus constants et qui peuvent survenir indépendamment de tout signe clinique sont :

- une hypokaliémie avec alcalose, qui, pour Bricaire plaide en faveur de l'origine paranéoplasique de la maladie de Cushing.
- l'existence d'un diabète
- l'augmentation considérable de l'élimination urinaire des I7 ceto stéroïdes et des I7 OH
- l'élévation du taux de cortisol plasmatique avec abolition du cycle nycthemeral
- l'élévation considérable du taux de l'ACTH plasmatique mesuré par la méthode radio-immunologique.

Mais il peut n'exister aucune manifestation clinique ou biologique et c'est parfois seulement l'autopsie systématique qui en révélant une hypertrophie surrénalienne bilatérale permet de porter le diagnostic

Il est maintenant prouvé que le syndrome de Cushing paranéoplasique est dû à la sécrétion par la tumeur primitive d'une substance "ACTH like".

Cette sécrétion s'expliquerait pour Bricaire (7) par la perte par la cellule cancéreuse des éléments de repression qui empêchent la plupart des potentialités embryonnaires, de la cellule normale, de s'extérioriser.

Le traitement d'un hypercorticisme paranéoplasique comporte d'une part l'ablation de la tumeur primitive, si elle est possible et, d'autre part, l'utilisation de l'OP'DDD qui est inhibiteur de la sécrétion surrénale.

B I B L I O G R A P H I E

1/-ALBEAUX-FERNET (M), ROMANI (J-D) et coll :

Tumeur maligne du thymus et syndrome de Cushing
Presse médicale 1968 79, N°9, p 415-418

2/-BERTHELCT (P), BENHAMOU (J-P), FAUVERT (R) :

Hypercorticisme et cancer de l'utérus, étude d'un cas
et revue de la littérature
Presse médicale 1961 69 , p 1899-1902

3/-BOISSONNAS (R) :

Les bases chimiques de l'interprétation du mécanisme
d'action des hormones peptidiques
Ann endocr 1965 26 , p 635-642

4/-BOURGAIGNE, DUPONT, NOIRET :

Ann endocr 1964 25 , P 2269

5/-BRICAIRE (H), ALBEAUX-FERNET (M) et coll :

Position actuelle des traitements du syndrome de Cushing
Presse médicale 1969 77 , n° 46 , p 1665-1668

6/-BRICAIRE (H), LEPRAT (J) :

Exploration biologique pratique de la fonction
cortico-surrénale
Rev du Praticien 1969 79, N° 15, p 2327-2341

7/-BRICAIRE (H) :

Les syndrômes paranéoplasiques endocriniens
Concours médical 1974 96 , N° 31, p 4536-4560

8/-BRICAIRE (H), LUTON (J-P), LAURENT (M) :

Les syndrômes de Cushing avec pigmentation
Presse médicale 1967 75 , N° 53 , p 2697-2702

9/-BRICAIRE (H), et LUTON (J-P) :

Le syndrome de Cushing chez l'adulte
concours médical 1974 96, N° 44, p 6436-6449

10/-BRICAIRE (H), MATHIEU DE FOSSEY (B), JOLY (J) :

Endocrinologie en 67-68
Rev du Praticien 1968 18 , N° 6, p 727-776

11/-BRICAIRE (H), MATHIEU DE FOSSEY (B), JOLY (J) :

Endocrinologie en 68
Rev du Praticien 1969 19 , N° 15, p 2229-2267

12/- BRICAIRE (H), TOURNEUR (R), LEPRAT (J) et coll :

Syndrome de Cushing et cancer du pancréas, aspect
particulier des hypercorticismes paranéoplasiques
Sem Hôp Paris 1965 41 , n° 13, p 767-773

13/-BRICAIRE (H), et WOLF (L-M) :

Traitement des syndromes de Cushing
Rev du Praticien 1966 16 , N° 31, p 4155-4163

14/-BRUN (J), REVOL (R), QUENEAU (P) :

Cancers broncho-pulmonaires avec hypercorticismes
vrais ou dégradés
Presse médicale 1969 77 , n° 51, p 1891-1894

15/-CAMBIER

Syndrome d'hypercorticisme surrénal paranéoplasique
Presse médicale 1961 69 p IIII-III2

16/-CAMBIER

Syndrome musculaire des hypercorticismes
Presse médicale 1960 68 p II98

17/- CAMUS (J-L), MONSAINGERON (A), CHOMETTE (G) :

Syndrome de Cushing avec hyperplasie surrénalienne
surrénalectomie double, développement d'un thymome
malin, hypophysectomie, régression du thymome
Presse médicale 1961 , 69 , N° 50, p 2266-2269

18/-CAZAL (P) :

L'apparente dualité du système lymphoïde
Presse médicale 1967 , 75 , N° 31 , p 1623

19/-CODACCIONI (J-L), BOYER (J), VAGUE (PH) :

Acquisitions récentes en endocrinologie
Rev du Praticien 1968 , 18 , N° 31 bis, p 42-53

20/-CROSNIER (J), TIMMERMANN :

Trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de
l'évolution de cancer, rôle probable d'un hypercorticisme
Sem Hôp Paris 1960, 36, p 2516-2518

21/-DECOURT (J), DE GENNES (J-L), BERCOVICI (J-P) :

Considérations sur les valeurs de l'activité corticotrope
du plasma et leurs variations sous l'influence de diverses
thérapeutiques, dans 8 cas de maladie de Cushing
Ann Endocr 1968 , 29 , N° 6, p 55-68

22/-DEROT

Etude clinique et biologique d'un cas d'hypercorticisme
paranéoplasique en rapport avec un nésidioblastome malin
Ann Endocr 1968 , 29 , N° 6, p 765-780

23/-DE GENNES (J-L) :

Pathogénie de l'alcalose hypokaliémique dans le
syndrome de Cushing
Rev du Praticien 1963, 13 , N°2, p 221-222

24/-DE GENNES (J-L), BEAUCHEF (J-P), GIRARD (J) :

Confrontations des dosages biologiques d'A C T H
à la situation clinique, biologique et évolutive
dans dix cas de syndrome de Cushing
Ann Endocr 1971, 36 , N° 6 , p 835-844

25/-DE GENNES (J-L), BRICAIRE (H), LEPRAT (J),

Les syndrômes endocriniens paranéoplasiques

Presse médicale 1962 70 , n° 44, p 2035-2037

26/-GADJOS (A)

Le rôle des acides nucléiques dans le mécanisme

de la biosynthèse des protéines

Presse médicale 1964 72 , p 2101-2137

27/-GILBERT DREYFUS

Quelques reflexions sur la maladie de Cushing

Sem Hôp Paris 1967 43 p 1873-1874

28/-GODEAU, GHOZLAND :

Syndrômes paranéoplasiques et cancer du rein

Rev du Praticien 1972 22 p 43-52

29/-HOET (J-P), de HERTOOGH (R) et coll :

Aspect du métabolisme du cortisol et de la cortexolone

(ou du composé S) à l'état normal et dans la maladie de Cushing

Ann Endocr 1973 p 3-4

30/-JACOB (C), MENAGE (J-P), BAGROS (Ph) :

Hypercorticisme paranéoplasique

Hypokaliémie, élévation de l'activité renine plasmatique

et hypoaldostéronisme au cours d'un cancer du pancréas

Nouvelle presse médicale 1974 3 , N° 29, p 1805-1808

31/-KETELBANT-BALASSE

Modifications hypophysaires dans un cas d'hypercorticisme
paranéoplasique

Ann Endocr 1973 34 , N° 6, p 743-752

32/-KLETZ (HP), GRUNFELD (JP)

L'utilisation thérapeutique prolongée d'un anti-

surrénalien de synthèse (OP'DDD)

Ann Endocr 1965 26 p 192

33/-LABADIE (P) :

La synthèse des protéines

Rev du Praticien 1966 I6 , N° 33 , p 4485-4495

34/- LEPRAT (J) :

Dosages des hormones métaboliques dans le sang et les urines

Le concours médical 1975 97 , N° 2, p 201-206

35/-LEPRAT (J) :

Les syndrômes endocriniens paranéoplasiques

Rev du Praticien 1965 I5, N° 15, p 2021-2028

36/-LINQUETTE (M) et DECOULX (M) :

Hypercorticismes métaboliques (syndrome de Cushing)

étude clinique et biologique

Rev du Praticien 1966 I6, N° 31 , p 4137-4153

37/-LOT (F) :

A D N,ARN et synthèse des protéines

Rev du Praticien 1966 I6 , N° 17 , p 2390-2399

38/-LUTON (J-P), CHAUMERLIAC (P), TURPIN (G) et coll :

Les hypercorticismes paranéoplasiques

à propos de 5 observations

Sem Hôp Paris 1972 48, N° 2, p III-120

39/-LUTON (J-P), REMY (J-M), VALCKE (J-C) et coll :

Guérison et rémission de la maladie de Cushing

par usage thérapeutique prolongé d'OP'DDD

Ann Endocr Paris 1973 34, N° 4, p 351-376

40/-MATHE (G)

Les grandes théories de la carcinogénèse

Rev du Praticien 1963 I3, N° 10, p 1067-1075

41/-MATHE (G)

Les cellules et tissus cancéreux

Rev du Praticien 1963 I3 , N° 10, p 1043-1054

42/-MATHE (G) et AMIEL (J-L) :

Aspects immuno-génétiques-les greffes de cancers

Rev du Praticien 1963 13 , N° 10, p 1057-1064

43/-MACH(R-S), RENTCHNICK (P), MULLER (R-F) et coll :

Syndrôme humoral d'hypercorticisme avec alcalose
et hypokaliémie par métastases surrénaliennes de
carcinomes bronchiques

Presse médicale 1958 66, N° 20 , p 437-438

44/-MATHIEU DE FOSSEY(B), LUTON (J-P), BRICAIRE (H) :

Notre expérience de l'OP'DDD dans le traitement des
hypercorticismes

Ann Endocr Paris 1968 29 , N° 1, p 93-102

45/-MOREAU (L) et LEPRAT (J) :

Physiologie, physiopathologie et classification des
hypercorticismes

Rev du Praticien 1966 16 , N° 31 , p 4117-4124

46/-M.C GARRY et BECK (J-C) :

Dosage immunologique de l'A C T H

Ann Endocr 1973 p 17-20

47/-MIROUZE (J), JAFFIOL (C) et coll :

Syndrôme de Cushing avec hypercorticisme pur
pseudo-tumoral révélateur d'un cancer thyroïdien latent

Ann Endocr 1965 26, N° 3, p 300-307

48/- MIROUZE (J)

La stéroïdogénèse au cours du test à la métopirone

Sem Hôp Paris 1963 39 p 415

49/-MORETTI (G), BROUSTET (A), BEYLOT (J) et coll :

Hypercorticisme surrénalien et réticulosarcome

Sem Hôp Paris 1972 48 , N° 2, p 143-146

50/-PEARSE (A G E)

The cytoclenistry and ultrastructure of poly
peptide hormone producing cells of the A.P.U.D.
serces and the embryologie physiologie and pathologie
implications of the complex

J Histochem Cytochem 1969 I7 p 303-313

51/-PERRAULT (M), DUMET (R), DRY (J), et coll :

Syndrôme de Cushing paranéoplasique
regression totale après exérèse de la tumeur
maligne pulmonaire, recul de deux ans et demi

Sem Hôp Paris 1968 44 , N° 30, p 2031-2036

52/-PERRAULT (M) et MODAI (J)

Sur les inhibiteurs de la fonction cortico-surrénale
en thérapeutique

Rev du Praticien 1961 II , N° 33, p 3449-3455

53/-PHILBERT (M), LAUDAT (M-M), BRICAIRE (H) :

Etude clinique et biologique d'un inhibiteur
de l'hormonosynthèse corticosurrénale : l'aminogluthéthimide

Ann Endocr Paris 1968 29 , N° 2, p 189-210

54/-PHILBERT (M), LUTON (J-P), MATHIEU DE FOSSEY (B) et coll :

Les inhibiteurs de la cortico-stéroidogénèse

Presse médicale 1968 76 , N° 22 , p 1055-1061

1968 76 , N° 23, p 1107-1110

55/-RACADOT (J) :

Histologie de l'hypophyse au cours des hypercorticismes

Rev du Praticien 1966 16 , N° 31, p 4127-4134

56/-TABLE RONDE SUR LES SYNDROMES DE CUSHING :

Cahier du collège de médecine 1969 10 , N° 4, p 273-289

57/-VIDAL

Cancer bronchique à petites cellules.
singularités et similitudes

Rev du Praticien 1970 20, N° 3, p 373-390

58/-WARTER (J), BATZENSCHLAGER (A), ASCH (L) et coll :

Hypercorticismes surrénaliens et cancer thymique

Presse médicale 1965 73, N° 31, p 1831-1834

THESES :

- CHAUMERLIAC (P)

Hypercorticismes paranéoplasiques

thèse 1970 Paris N° 673

- MUSZINSKI (C)

A propos de sept cas de syndrômes paranéoplasiques

Thèse 1969 Rennes n° 799

- TILLET (M)

A propos de trois syndrômes endocriniens paranéoplasiques

Thèse 1967 Paris N° 24

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de Faculté

Vu et permis d'imprimer en référence à la délibération

du Conseil d'Université en date du 14 décembre 1973.

Le Président d'Université de Caen.

